



# Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

**issue 3** : September-December 2017

ENTER

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

Epilepsy Society of Thailand

7<sup>th</sup> floor, Royal Golden Jubilee Building, Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Huaykwang, Bangkok, Thailand 10310

Tel. (662) 716-5114 Fax. (662) 716-6004

E-mail: Epilepsy09@gmail.com [www.thaiepilepsysociety.com](http://www.thaiepilepsysociety.com)

## บรรณาธิการแถลง

เรียนสมาชิกสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยและท่านผู้สนใจทุกท่าน

Epilepsy Digest ฉบับนี้ถือเป็นจุลสารฉบับที่ 3 เป็นเล่มสุดท้ายของปีพ.ศ. 2560 เนื้อหาของจุลสารยังคงเต็มไปด้วยสาระบทความดีๆจากทีมกองบรรณาธิการรวมทั้งนักเขียนรับเชิญพิเศษ ซึ่งต้องขอขอบคุณ น.พ.ศรัทธาวัธ วงษ์เวียงจันทร์ สำหรับเคสผู้ป่วยที่น่าสนใจในคอลัมน์ Interesting case ขอขอบคุณ พ.ญ.ศิริรัตน์ สุวรรณโชติ และ พ.ญ.ภริดี สุวรรณภักดี ที่ร่วมกันสรุปข้อมูลสำคัญจากงานประชุม Asia VNS มาให้พวกเราได้รับทราบกัน นอกจากนี้ยังต้องขอขอบคุณความมีน้ำใจของ “คนไกล เยอรมันนี้หัวใจไทย” พ.ญ.กาญจนา อ้นวงศ์ ที่ส่งบทความ update ของเทคนิคการทำภาพถ่ายสมองมาให้เราได้หายคิดถึงกัน

ในจุลสารฉบับนี้ยังมีความพิเศษที่ Photo gallery ซึ่งเป็นการประมวลภาพจากงานประชุมประจำปี ค.ศ. 2017 American Epilepsy Society ณ กรุง Washington DC ซึ่งในการประชุมนี้มีแพทย์ไทยหลายๆท่าน รวมทั้งแพทย์ไทยที่กำลังศึกษาต่อในสหรัฐอเมริกา ได้ร่วมแสดงผลงานวิชาการในครั้งนี้ด้วย การที่แพทย์ไทยให้ความสำคัญเกี่ยวกับการทำวิจัยเป็นนิมิตหมายอันดีสำหรับทีม Thailand ซึ่งในอนาคตจะมีส่วนร่วมและร่วมเป็นเจ้าของจัดงานประชุมระดับนานาชาติ International Epilepsy Conference 2019 ในระยะเวลาอันใกล้

สุดท้ายนี้เนื่องจากเป็นช่วงต่อเนื่องของปลายปี พ.ศ. 2560 และต้นปี พ.ศ. 2561 ทางทีมกองบรรณาธิการจุลสาร Epilepsy Digest ขออาราธนาคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายในสากลโลก ดลบันดาลให้ผู้อ่านทุกๆท่านมีสุขภาพกายและสุขภาพใจที่ดี มีพลังกำลังในการดำรงวิชาชีพและมีกำลังใจในการช่วยเหลือผู้ป่วยทั้งในด้านโรคลมชักและในด้านอื่นๆ ให้สมตามความปรารถนาของท่านดังที่ตั้งไว้ด้วยประการทั้งปวง

พญ.กมลวรรณ กตัญญูวงศ์  
บรรณาธิการ

### กองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

**บรรณาธิการ:** พญ.กมลวรรณ กตัญญูวงศ์ **ผู้ช่วยบรรณาธิการ:** พญ.พาสีร์ สิทธินามสุวรรณ

### กองบรรณาธิการ

พญ.อาภาศิริ ลุสวัสต์ | น.พ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัฬห์ | น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล | พญ.ศศิวิมล โฆษขุณห์  
พญ.กาญจนา อ้นวงศ์ | น.พ.กฤษณชัย ชมโท | พญ.กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์ | น.พ.ชัยยศ คงคดิธรรม  
น.พ.สรวิศ วีรวรรณ | น.พ.ชาคร จันทร์สกุล

# Contents

## สารบัญ

### บรรณาธิการแถลง

Hot topic 1: Epilepsy and psychobehaviour .....	1 - 6
ศ.น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล	
Hot topic 2: สรุปการประชุม Asia VNS workshop .....	7 - 12
พ.ญ.ศิโรรัตน์ สุวรรณโชติ และ พ.ท.พ.ญ.ภริณี สุวรรณภักดี	
Epilepsy continuum: Epileptogenesis .....	13 - 20
พ.ท.น.พ.ทองแดง ฝูงใหญ่	
Interesting case: Supplementary motor area syndrome .....	21 - 27
น.พ. ศรัทธาจุฑา วงษ์เวียงจันทร์	
Journal watch: Management of epilepsy due to .....	28 - 33
hypothalamic hamartoma พ.ญ.จุฑาณัฐ ยศราวาส และ พ.ญ.สุดา จิรสกุลเดช	
From Germany with love: ZooMit .....	34 - 37
พ.ญ.กาญจนา อ้นวงศ์	
Highlight from International conference I: Genetic in epilepsy ---	38 - 45
พ.ญ.กมลวรรณ กัตัญญวงค์	
Highlight from International conference II: .....	46 - 56
Epilepsy surgery and cognition พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัลดี	
EEG Quiz: ผ.ศ.น.พ.สรวิศ วีรวรรณ .....	57 - 59
Photo Gallery .....	60 - 66
Appendix: file poster presentation, 62nd annual meeting .....	67 - 72
American Epilepsy Society	
ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม .....	73



## โรคลมชักกับพฤติกรรมทางจิต (Epilepsy and psychobehaviour)

ศ.น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรคลมชักนั้นหากพิจารณาอย่างลึกซึ้งแล้วจะเป็นมากกว่าโรคลมชัก กล่าวคือเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคลมชักกับคนปกติทั่วไปพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักจะมีความผิดปกติด้านสติปัญญา (cognitive deficit), มีอาการทางจิต (neuropsychiatric symptom) และมีพฤติกรรมที่ผิดปกติ (abnormal behavior) (ตัวอย่างเช่น ภาวะซึมเศร้า ภาวะวิตกกังวล สมาธิไม่ดี และอดีตซึม) มีอัตราการเสียชีวิต (ทั้งจากการฆ่าตัวตาย (suicide) และการตายอย่างฉับพลัน (SUDEP) สูงกว่าคนปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคลมชักยังมีโอกาสทางด้านการศึกษาที่ต่ำกว่า มีโอกาสว่างงานมากกว่าและได้แต่งงานมีครอบครัวน้อยกว่า เป้าหมายสูงสุดของการรักษาโรคลมชักคือการทำให้อาการชักสงบและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ความวิตกกังวลต่อการเกิดอาการชัก ความสามารถในการใช้ชีวิตและเข้าสังคม ความวิตกกังวลต่อผลเสียของยาต่อร่างกายทางด้านต่าง ๆ ความอ่อนล้าต่อการดำรงชีวิต จากการศึกษาในอดีตพบว่าการรักษาอาการชักเพียงอย่างเดียวไม่ได้ช่วยทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น แต่ต้องทำการรักษาอาการด้านอื่น ๆ ร่วมด้วย

อาการพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) เป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยเฉพาะภาวะซึมเศร้า และยังเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลงโดยไม่พบความสัมพันธ์กับความถี่และความรุนแรงของการชัก ดังนั้นแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยโรคลมชักควรพยายามที่จะวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคลมชักตั้งแต่นั้นๆ

อาการพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) มีหลากหลาย ในบทความนี้จะเน้นเฉพาะเรื่องภาวะซึมเศร้าเป็นหลักเนื่องจากภาวะนี้พบได้บ่อยที่สุด

### จุดประสงค์ของบทความ

1. ทราบความชุกของภาวะซึมเศร้าและการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยโรคลมชัก
2. ทราบสาเหตุของการเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ในผู้ป่วยโรคลมชัก
3. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับอาการชัก
4. ทราบแนวทางการคัดกรองภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคลมชัก
5. ทราบชนิดของยาที่มีความสัมพันธ์กับภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour)
6. ทราบวิธีการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคลมชัก

## ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ในโรคลมชัก

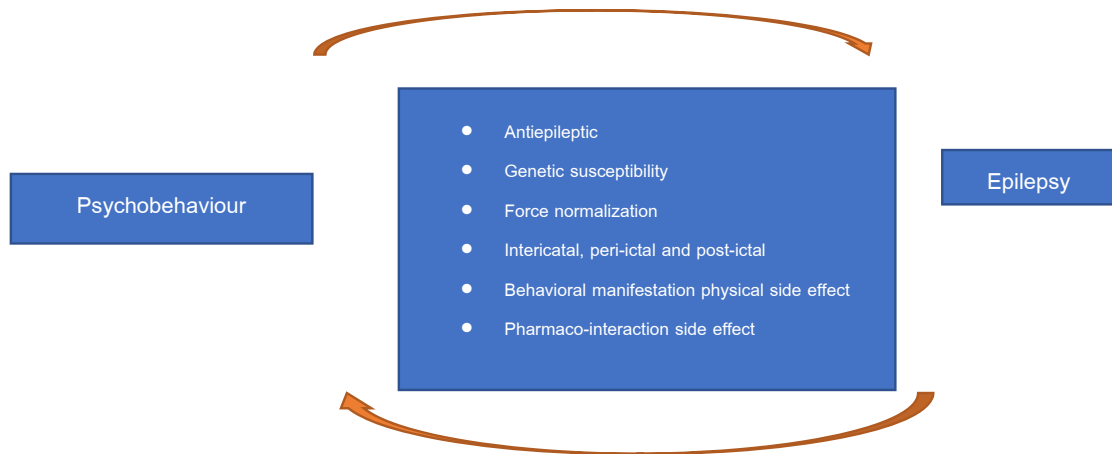
จากการศึกษาทางด้านภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ในผู้ป่วยโรคลมชักมีความแตกต่างกันมาก ทั้งทางด้านวิธีการศึกษา กลุ่มประชากร ระยะเวลาที่ศึกษา คำนิยาม เกณฑ์การวินิจฉัย และวิธีการรักษาโรคลมชัก ดังนั้น จึงเป็นการยากที่จะนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกัน ในบทความฉบับนี้จะเน้นเรื่องภาวะซึมเศร้าเนื่องจากเป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตมากและมีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง

จากการศึกษาในคลินิกโรคลมชักในประเทศสหรัฐอเมริกาพบความชุกของภาวะซึมเศร้าในโรคลมชักประมาณร้อยละ 50 และเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักจะมีความชุกของภาวะซึมเศร้ามากกว่าถึง 2.77 เท่า มีการศึกษาฐานข้อมูล (national health service) ในสหราชอาณาจักรจำนวน 10 ล้านฐานข้อมูลพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมี relative risk ของอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะซึมเศร้า 2.54 เท่า และผู้ป่วยซึมเศร้าจะมี relative risk ของอุบัติการณ์ของโรคลมชัก 2.04 เท่า ในประเทศไทยมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักในภาคใต้ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบภาวะซึมเศร้าร้อยละ 20

ปัญหาด้านการฆ่าตัวตาย จากการศึกษาประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักมีอัตราการฆ่าตัวตายมากกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 3.3 เท่า แต่เมื่อได้คัดผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคทางจิตเวชร่วมออกจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีอัตราการฆ่าตัวตายประมาณ 2.8 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป และถ้าวิเคราะห์ผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคร่วมทางจิตเวชพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีอัตราการฆ่าตัวตายประมาณ 13.7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาทางด้านนี้

## สาเหตุของการเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ในผู้ป่วยโรคลมชักมีหลายสาเหตุ (รูปที่ 1)

1. ยากันชักที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour)
2. การลดหรือหยุดยยากันชักที่มีฤทธิ์ในการควบคุมอารมณ์ (mood stabilizer)
3. ยากันชักอาจกระตุ้นให้ผู้ป่วยโรคลมชักที่มีพันธุกรรมเสี่ยงต่อโรคจิตเวช (genetic susceptibility) ให้เกิดอาการทางจิตเวช ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้แม้จะหยุดยากันชักนั้นๆ ก็ไม่สามารถทำให้อาการทางจิตเวชดีขึ้น
4. ยาที่มีคุณสมบัติกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 เป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้การรักษาอาการทางจิตเวชไม่ได้ผลดี
5. อาการทางภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) อาจเกิดจากการที่ควบคุมชักได้ดีขึ้นที่เรียกว่า “force normalization
6. ภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) เกิดจากภาวะชัก (interictal, peri-ictal และ post-ictal symptoms) ซึ่งการรักษาด้วยยากันชักจะช่วยทำให้อาการชักทางจิตเวชดีขึ้น



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) กับภาวะชัก

### ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับการชัก พบความสัมพันธ์กันดังนี้

1. ในสัตว์ทดลองที่มีอาการชักมักจะพบว่ามีการซึมเศร้าร่วมด้วย
2. จากการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาพบว่า การเกิดภาวะซึมเศร้าจะเพิ่มความเสี่ยงของการชัก
3. บุตรที่เกิดจากมารดาที่มีภาวะซึมเศร้ามีความเสี่ยงของการชักเพิ่มขึ้น
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าจะมีการเกิด unprovoked seizure ได้สูงกว่าประชากรทั่วไป
5. ความเสี่ยงของการเกิด unprovoked seizure มากขึ้นตามความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า

### ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ในผู้ป่วยโรคลมชัก

#### 1. Genetic susceptibility

: history of psychiatric conditions

: family of epilepsy or psychiatric problems

: nature of specific prior psychiatric problems predisposing to the particular types of psychobehaviour

#### 2. Disease related risk factors

: ผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาทางสติปัญญาและการเรียน (learning disability) จะเสี่ยงต่อภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ที่กระตุ้นด้วยยากันชัก

#### 3. Seizure/epilepsy related risk factors

: มีประวัติ febrile convulsion

: มีประวัติ secondarily generalized tonic-clonic convulsion, absence หรือ intractable seizures

: เป็น temporal lobe seizures ที่มี bilateral EEG abnormality ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการทางจิต (psychosis)

: มีภาวะ intractable seizure แล้วเกิด seizure free ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการทางจิต (psychosis) โดยเฉพาะการได้รับยา topiramate, vigabatrin ซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า “force normalization”

ยากันชักที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour)

Hyperactivity, agitation, irritability, aggression, anger และ insomnia
Phenobarbital
Vigabatrin
Clobazam
Felbarmate
Lamotrigine
Zonisamide
Topiramate
Levetiracetam
Perampanel
Gabapentin (พบไม่บ่อย มักพบในเด็กที่มีปัญหา learning disability)

Anxiety
Felbamate
Lamotrigine
Vigabatrin
Topiramate
Levetiracetam

Depression
Phenobarbital
Tiagabine
Topiramate
Zonisamide
Perampanel

Psychosis
Levetiracetam
Topiramate
Zonisamide
Vigabatrin
Phenytoin (toxic)
Ethosuximide (force normalization)

## กลไกที่ยากันชักทำให้เกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour)

1. ผู้ป่วยเด็กที่มี learning disability มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ irritability, aggression หรือ hyperactivity อยู่แล้ว พบว่ายากันชักที่ออกฤทธิ์กระตุ้น GABA อาจจะทำให้เกิดอาการทางจิตได้ง่ายขึ้น ที่เรียกว่าภาวะ “release phenomenon”
2. กลไกการเกิดภาวะซึมเศร้าจากยากันชักน่าจะเป็นผลของยาต่อระบบ GABAergic
3. Levetiracetam, topiramate หรือ perampanel จะมีการปรับสภาพ (moderate) AMPA receptor

## ยากันชักรุ่นใหม่กับการเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour)

ยากันชักรุ่นใหม่ที่มีใช้ในประเทศไทยที่พบอุบัติการณ์ของภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ได้บ่อยได้แก่ ยา levetiracetam, zonisamide และ topiramate ส่วนยากันชักตัวอื่น ๆ ที่มีผลต่อภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) แต่ยังไม่มียาในประเทศไทยได้แก่ยา eslicarbazepine

### Eslicarbazepine

: Krauss และคณะ รายงานในปี ค.ศ. 2018 ว่าพบภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) ที่ร้อยละ 1.9 จาก 3 การศึกษาที่เป็น randomized controlled trials ที่ศึกษาความทนต่อยากันชัก (tolerability)

: Biton และคณะ รายงานในปี ค.ศ. 2017 ว่าเมื่อได้ยา eslicarbazepine ที่ 1,200 มิลลิกรัม จะพบภาวะซึมเศร้า ร้อยละ 2.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.1 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่เมื่อได้ยาขนาด 400 มิลลิกรัม จะไม่พบการเกิดภาวะซึมเศร้า ขนาด 800 มิลลิกรัมจะพบภาวะซึมเศร้าร้อยละ 0.7 ขณะที่ยาหลอกจะพบภาวะซึมเศร้าร้อยละ 0.2)

### Brivaracetam

: จากการรวบรวมข้อมูลจาก 6 การศึกษาพบการเกิดภาวะ irritability ร้อยละ 3.5 ส่วนอาการอื่น ๆ ทางจิตเวช ไม่พบว่าแตกต่างจากยาหลอก (Lattanzi 2016)

### Perampanel

: จากการศึกษาใน phase III พบภาวะ irritability ร้อยละ 12 และร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่ได้ยา perampanel ขนาด 8 มิลลิกรัม และ 12 มิลลิกรัม ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกพบภาวะนี้เพียงแค่อ้อยู่ 3

: ภาวะทางจิตที่รุนแรง (serious psychiatric) พบร้อยละ 1.2 ในผู้ป่วยที่ได้ยาขนาด 12 มิลลิกรัม ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกพบร้อยละ 0.9 โดยในจำนวนนี้ภาวะ aggression พบได้บ่อยที่สุด ผู้ป่วยที่เกิดภาวะซึมเศร้าจำเป็นต้องหยุดยากันชักพบจำนวน 3 คนจาก 54 คนที่ได้รับยา และพบผู้ป่วยที่มีความคิดอยากฆ่าตัวตาย จำนวน 3 คนจาก 47 คน

## เปรียบเทียบยากันชักแต่ละตัวที่ส่งผลต่อภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour)

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักพบว่ายา levetiracetam มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) มากที่สุด (ร้อยละ 22.1) ยา zonisamide พบรองลงมาคือร้อยละ 9.7 ยา carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, phenytoin และ valproate พบการเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) น้อย (Chen 2017)



จากการศึกษาแบบ observational prospective ในผู้ใหญ่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา ethosuximide, หรือ lacosamide จะหยุดยาอันเนื่องจากอาการทางจิตน้อย (ร้อยละ 1.9) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่าง ได้แก่ยา topiramate, levetiracetam, pregabalin, zonisamide, perampamil ซึ่งพบมากกว่าที่ร้อยละ 8 (Stephen 2017)

จากการศึกษาแบบรวบรวมข้อมูลย้อนหลังการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ที่ได้รับยา gabapentin และ lamotrigine จะเกิดภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา levetiracetam (Weintraub 2007)

### แบบทดสอบเพื่อการคัดกรอง

ผู้ป่วยโรคลมชักทุกคนควรมีการเฝ้าระวังและติดตามอาการของทางจิต ตลอดระยะเวลาที่รักษาโรคลมชักทั้งผู้ป่วยจะควบคุมอาการชักได้หรือเป็นผู้ป่วยที่ต้องต่อการรักษา การชักประวัติเป็นสิ่งสำคัญที่สุด นอกจากนี้การใช้แบบทดสอบที่เหมาะสมในการคัดกรองจะช่วยประหยัดเวลาแพทย์ผู้รักษาลงได้ ในปัจจุบันมีแบบคัดกรองหลายชนิด เช่น PHQ2, PHQ9, Hospital anxiety depression scale ซึ่งได้มีการแปลเป็นภาษาไทยแล้ว สามารถใช้ได้ง่าย มีเพียง 14 คำถาม แบ่งออกเป็น คำถามที่ใช้คัดกรองอาการซึมเศร้า, ภาวะวิตกกังวล ในปัจจุบันมีเครื่องมือชื่อ Neurological depression disorder inventory for epilepsy ที่พัฒนามาสำหรับคัดกรองภาวะซึมเศร้าสำหรับโรคลมชักโดยเฉพาะ ประกอบไปด้วย 5 คำถามสั้น ๆ โดยมีความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 90 และความไว (sensitivity) ร้อยละ 81

### การรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่มีภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour) แบ่งออกเป็น การรักษาโรคลมชัก และการรักษาภาวะพฤติกรรมทางจิต (psychobehaviour)

#### 1. การรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิต

1.1 ยากันชักที่น่าจะเหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ยา carbamazepine, valproate, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, และ oxcarbazepine

1.2 ยากันชักที่ควรระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้ (แต่ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการใช้ยา) ได้แก่ topiramate, zonisamide, levetiracetam, perampamil, phenobarbital, และ vigabatrin

#### 2. การรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคลมชัก

อุบัติการณ์ของการชักในผู้ที่ได้รับยาด้านซึมเศร้า (antidepressant) พบได้ประมาณร้อยละ 0.1 ถึงร้อยละ 4 และส่วนใหญ่เกิดจากยา maprotiline, amoxapine, imipramine, bupropion และ escitalopram ยากลุ่ม SSRIs มีผลกระตุ้นการชักน้อยกว่า tricyclic antidepressant จากข้อมูลการศึกษาแบบ randomization พบว่ายา sertraline, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, venlafaxine และ mirtazapine พบการเกิดชักไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

ระยะเวลาในการรักษาแบบ acute treatment ในภาวะซึมเศร้าคือประมาณ 6-12 เดือน แต่ถ้ามีอาการกลับเป็นซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง ควรใช้เวลารักษาแบบ maintenance ต่อไปอีกอย่างน้อย 1 ปี ในกรณีที่มีอาการซึมเศร้ารุนแรง (severe depression) หรือมีความคิดหรือการพยายามฆ่าตัวตาย อาจจะต้องให้การรักษาไปตลอดชีวิต และในกรณีที่หยุดยารักษาภาวะซึมเศร้า ไม่ควรลดยาในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วง stress



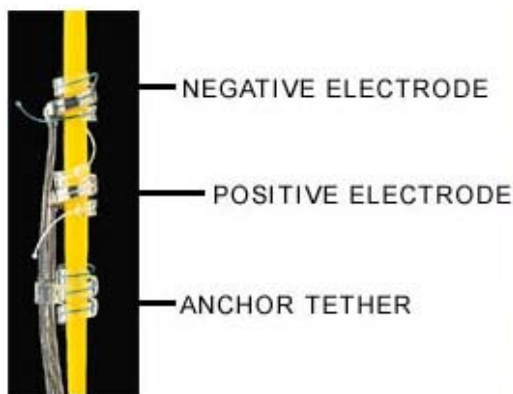
## Asia VNS Workshop, South Korea

พ.ญ.ศิโรรัตน์ สุวรรณโชติ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

พ.ท.พ.ญ.ภริณี สุวรรณภักดี โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ได้มีการจัดประชุม VNS workshop ระหว่างวันที่ 24-25 สิงหาคม พ.ศ.2560 ที่ Severance Hospital, Seoul, South Korea ผู้สรุปบทความได้รวบรวมประเด็นสำคัญจากการประชุมครั้งนี้ เพื่อให้ทราบในเชิงลึกดังนี้

Vagus Nerve Stimulation (VNS) คือการติดตั้งเครื่องมือขนาดเล็กซึ่งช่วยส่งกระแสไฟฟ้าไปกระตุ้นเส้นประสาทคู่ที่ 10 (Vagus nerve) บริเวณคอ ช่วยควบคุมการทำงานที่ผิดปกติของกระแสไฟฟ้าในสมอง (รูปที่ 1) โดยเส้นประสาทเวกัส ประกอบด้วย เส้นใยประสาทนำเข้า (afferent fiber) กว่าร้อยละ 80 ที่นำเข้าสู่สัญญาณเข้าไปยังส่วนต่างๆของสมองผ่านทาง nucleus tractus solitaries เข้าทาง thalamus และไปยังส่วนต่างๆ ของสมอง ส่งผลให้ระดับสารสื่อประสาทต่างๆ เปลี่ยนแปลง และมีความสัมพันธ์กับการควบคุมการชักให้ดีขึ้น



### ความเป็นมาและข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วย VNS

VNS มีการผ่าตัดครั้งแรกใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักในครั้งแรก เมื่อปี ค.ศ.1988 โดย Penry and Dean หลังจากนั้นได้มีการรักษากันอย่างแพร่หลายและได้รับการรองรับจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) สามารถใช้ในเด็กอายุมากกว่า 12 ปี ที่มีภาวะชักเฉพาะที่และต่อเนื่องกันชักรักษาด้วยผ่าตัดได้เช่นการผ่าตัดแบบ Lesionectomy หรือ Mesial temporal lobectomy และล่าสุดเมื่อเดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 2017 ที่ผ่านมา FDA ได้ปรับให้ใช้ได้กับเด็กที่อายุมากกว่า 4 ปีขึ้นไป<sup>1</sup> นอกจากนี้ VNS ยังได้รับการรับรองในการรักษาโรคซึมเศร้า (Depression) และเร็วๆนี้ ยังมีรายงานว่า ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวแบบ vegetative state หลังจากได้รับการรักษาด้วย VNS สามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยมีความทรงจำและรู้สึกตัวมากขึ้น<sup>2</sup>

ทั้งนี้เมื่อมีข้อแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ VNS จึงได้มีการทบทวนวรรณกรรมและนำมาวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยตีพิมพ์ในวารสาร Neurology ได้รับการ Approved โดย the Guideline Development Subcommittee เมื่อวันที่ 12 มกราคม ปี ค.ศ. 2013 ; โดย the Practice Committee เมื่อวันที่ 7 กุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2013; และโดย the AAN Board of Directors เมื่อวันที่ 11 มิถุนายน ปี ค.ศ. 2013 จากการพิจารณาตามเกณฑ์คำถามและรวบรวมข้อมูลทางสถิติเกี่ยวกับการใช้ VNS และแนวทางนี้ได้รับการรับรองโดย American Epilepsy Society (AES) ทั้งนี้ผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมและบทความกว่า 1,274 เรื่องและคัดเลือกเหลือเพียง 216 ผลงาน โดยทุกงานวิจัยต้องมีการประเมินของผู้ป่วยแยกออกมาต่างหากจากการประเมินโดยบุคลากรทางการแพทย์ ดังมีคำถามวิจัยสำคัญๆ 8 ข้อด้วยกันดังนี้<sup>3</sup>

Clinical Questions	Conclusion	Recommendation	Clinical Context
1. ในเด็กที่มีภาวะโรคลมชัก การรักษาด้วย VNS เพื่อลดความถี่ในการชัก ได้ผลเหนือกว่าการไม่ใช้ VNS หรือไม่	VNS อาจจะมีประสิทธิภาพในการลดความถี่ในการเกิดชักได้มากกว่าร้อยละ 50 - 55 (95% CI 51%-59%)	VNS อาจนำมาพิจารณาเป็นทางเลือกในการรักษาของโรคลมชักในเด็กทั้งการแบบเฉพาะที่และชักทั้งตัว (Level C)	VNS อาจจะนำมาพิจารณาว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มที่มีภาวะดีต่อการรักษาด้วยยาและมีแนวโน้มว่าผลการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดไม่ดี หรือกลุ่มที่การผ่าตัดไม่ประสบความสำเร็จ
2. ในผู้ป่วยกลุ่ม Lennox-Gautaut Syndrome (LGS), ใช้ VNS เป็นการรักษาเพิ่มเติมสามารถลดความถี่ในการชักได้ดีกว่าการไม่ใช้ VNS หรือไม่	VNS อาจจะมีประสิทธิภาพในการลดความถี่ในการเกิดชัก (มากกว่าร้อยละ 50) ที่ร้อยละ 55 (95% CI 46%-64%) responder rate.	VNS อาจจะนำมาพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ LGS (Level C)	The responder rate สำหรับผู้ป่วยที่มี LGS ไม่พบความแตกต่างจากประชากรทั่วไปในกลุ่มที่มีภาวะดีต่อชัก
3. ในผู้ป่วยลมชักการใช้ VNS ช่วยทำให้การปรับปรุงอารมณ์ดีขึ้นหรือไม่	VNS อาจจะช่วยทำให้การทำให้อารมณ์ดีขึ้นในกลุ่มผู้ใหญ่.	ในผู้ใหญ่ที่ใช้ VNS ในการรักษาโรคลมชัก อาจจะมีประโยชน์เพิ่มเติมในแง่ทำให้การปรับปรุงอารมณ์ดีขึ้น (Level C)	- ภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มโรคลมชัก - VNS อาจจะมีประโยชน์ในแง่ของการรักษาและพัฒนาอารมณ์ให้ดีขึ้นได้ในผู้ป่วยบางราย อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ในเรื่องด้านอารมณ์ ควรนำมา

			<p>พิจารณาเป็นลำดับที่สอง รองจากการพิจารณาเรื่องของการควบคุมการชักซึ่งเป็นเหตุผลหลักในการรักษา</p> <p>-ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนชัดเจนว่า VNS สามารถปรับปรุงอารมณ์ได้อย่างเป็นเอกเทศในประชากรกลุ่มนี้ที่มีความซับซ้อนของโรค</p>
4. ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ควบคุมการชักด้วย VNS สัมพันธ์กับการควบคุมการชักได้เมื่อเวลาผ่านไปหรือไม่	เมื่อติดตามการรักษาจาก 1 ถึง 5 ปี หลังการฝังเครื่องกระตุ้นไฟฟ้า VNS ประมาณร้อยละ 7 อาจจะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการลดความถี่ในการเกิดชัก (มากกว่าร้อยละ 50 )	VNS อาจจะมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาหลายปี (Level C)	<p>- การสูญเสียประสิทธิภาพของยากันชัก เป็นเรื่องที่ทำลายต่อการรักษาโรคลมชัก</p> <p>-การทำให้คงอยู่ของประสิทธิภาพในระยะยาว และแนวโน้มการพัฒนา ทำให้ VNS เป็นอีกทางเลือกในการรักษา</p>
5. ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรักษาด้วย VNS การตั้งค่ากระตุ้นอย่างรวดเร็ว (7 วินาที "on" และ 30 วินาที "off") จะช่วยทำให้ลดความถี่ในการชักได้ดีกว่าการตั้งค่าแบบมาตรฐาน (30 วินาที "on" and 300 วินาที "off") จริงหรือไม่	จากการศึกษาเพื่อพิจารณาซึ่งความแตกต่างระหว่างการตั้งค่ากระตุ้นอย่างรวดเร็ว และแบบมาตรฐาน ไม่ประสบความสำเร็จ หรือเป็นการตั้งค่าเริ่มต้น	ความเหมาะสมในการค่า VNS ยังไม่เป็นที่รู้แน่ชัด และยังขาดหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอในการแนะนำ เรื่องการตั้งค่า แบบมาตรฐานหรือตั้งค่ากระตุ้นอย่างรวดเร็ว เพื่อลดอุบัติการณ์ของการชัก (Level U)	การเพิ่มรอบของวงจรจะทำให้ที่ความจำเป็นในการเปลี่ยนแบตเตอรี่เร็วขึ้น ดังนั้นเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการใช้ อย่างสูงสุดจึงควรพิจารณา ก่อนการตั้งค่า
6. ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย VNS จะใช้ตัวกระตุ้นกระตุ้นด้วยแม่เหล็กเพิ่มเติม	-การหยุดการชักด้วยการกระตุ้นแม่เหล็ก อาจจะสัมพันธ์กับการ	ผู้ป่วยอาจได้รับคำแนะนำถึงการกระตุ้นด้วยแม่เหล็ก อาจ	

<p>หรือไม่ เมื่อมีอาการชักที่เกิดในช่วงการเกิดออราหรือขณะที่เริ่มมีอาการชัก เมื่อเทียบกับการที่ไม่ได้ใช้ตัวกระตุ้น ในช่วงการเกิดออราหรือขณะเริ่มมีอาการชัก</p>	<p>ตอบสนองของการรักษาด้วย VNS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-การรักษาด้วยการกระตุ้นแม่เหล็กของ VNS อาจจะประมาณการลดอัตราการเกิดชักได้ 1/4 - 2/3 ของการชักทั้งหมด เมื่อใช้แม่เหล็กกระตุ้นในช่วงชักออรา</li> </ul>	<p>เกี่ยวข้องกับอาการหยุดชักเมื่อใช้ในช่วงที่มีออรา (Level C) และการหยุดชักด้วยการใช้แม่เหล็ก อาจสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย VNS (Level C)</p>	
<p>7. ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดฝัง VNS พบว่ามีข้อควรระวังด้านความปลอดภัยใหม่ตั้งแต่การประเมินครั้งล่าสุดหรือไม่</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ปัจจุบันนี้ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงจังหวะของผู้ป่วยที่ใช้ VNS ในห้องผ่าตัด</li> <li>- การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองและคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ที่มีการชักแบบใหม่ที่อาจจะมีภาวะหัวใจเกี่ยวข้องด้วย ดังนั้นอาจจะพิจารณาแยกผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไป</li> <li>-ความสำคัญในการลดอัตราการเสียชีวิตแบบ SUDEP เมื่อเวลาผ่านไป มีความสัมพันธ์กับการรักษาด้วย VNS</li> <li>-ความสำคัญทางคลินิกของประสิทธิผล</li> </ul>		

	ของ VNS ในเรื่องการหยุดหายใจขณะนอนหลับและการรักษายังไม่ชัดเจน, แต่ควรระมัดระวังเกี่ยวกับการใช้ VNS ในการตั้งค่านี		
8. ผลข้างเคียงในการใช้ VNS ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กแตกต่างจากกลุ่มผู้ใหญ่หรือไม่	-เด็กอาจจะพบความเสี่ยงในการเกิดแผลติดเชื้อได้มากกว่าผู้ใหญ่เนื่องจากพฤติกรรมของเด็ก -ควรระมัดระวังและติดตาม ภาวะการติดเชื้อในเด็ก		

### ข้อห้ามในการใช้ VNS

ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัด bilateral or left cervical vagotomy ส่วนผู้ป่วยที่มีปัญหาความผิดปกติของหัวใจ หรือ chronic lung disease ควรจะต้องได้รับการประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางก่อนเพราะหลังจากที่ทำการทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้นได้

### ผลข้างเคียงของ VNS

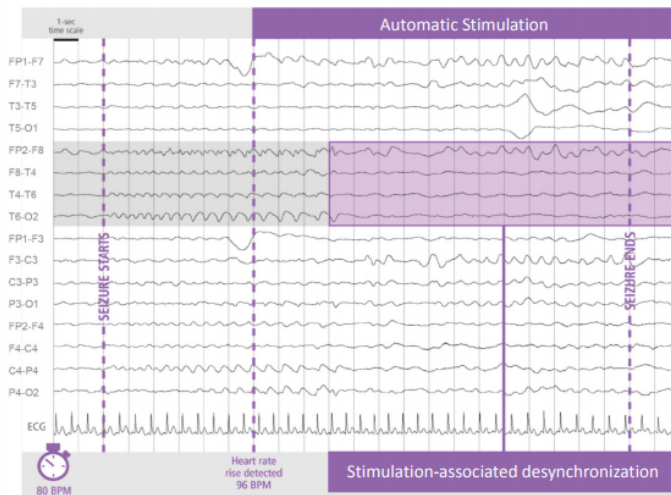
ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ เสียงแหบ ไอ ชาบริเวณต้นคอซ้าย หายใจเหนื่อย เป็นต้น ผลข้างเคียงเหล่านี้มักพบสัมพันธ์กับ dose dependent และมักจะอาการดีขึ้นเมื่อปรับ parameter ที่เหมาะสม

### VNS รุ่นล่าสุด 106 Aspire SR® (Autoseizure detection)

VNS รุ่นล่าสุดนี้ได้ปรับเพิ่มระบบ autoseizure detection โดยพบว่าร้อยละ 82 ของผู้ป่วยที่มีภาวะชักจะมีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น ดังนั้นการทำงานในรุ่นนี้จึงเพิ่มระบบการตรวจจับอัตราการเต้นของหัวใจ ถ้าการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจาก baseline เข้าสู่ detection threshold ที่ร้อยละ 20-70 เครื่องจะทำงานเพื่อหยุดชักอัตโนมัติ โดยพบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยสามารถหยุดชักได้ (รูปที่ 2) <sup>4</sup>

## Seizure cessation during automatic stimulation was observed in AspireSR clinical trials

Stimulation-associated desynchronization of focal seizure\*  
20% Threshold for AutoStim



**Over 60%**  
of seizures treated  
ended during  
automatic  
stimulation

(28/46 treated seizures  
from 14 patients)

\*Single study patient example. Individual results may vary.

**รูปที่ 2** คุณลักษณะของ VNS รุ่น 106 Aspire SR® ได้เพิ่มฟังก์ชัน automatic stimulation เมื่อผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นเร็วร่วมกับภาวะชัก โดยพบว่าร้อยละ 60ของผู้ป่วย สามารถหยุดชักได้<sup>4</sup>

### แนวทางการวิจัยในอนาคต

VNS ยังคงเป็นทางเลือกในการรักษาโรคลมชักที่ต่อเนื่องกันและยังมีงานวิจัยใหม่ๆ ที่ศึกษาเกี่ยวกับ VNS อย่างต่อเนื่อง อาทิ

- ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักทั้งตัวในผู้ใหญ่ (primary generalized epilepsy in adults)
- ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการตั้งค่าของเครื่องเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาให้ดีกว่าเดิม
- เทคนิคในการลดการติดเชื้อโดยเฉพาะในเด็ก

### References

1. FDA Okays VNS Therapy for Epilepsy in Children as Young as 4 Years [internet].[cited 2017 June 30] Available from:<http://www.medscape.com/viewarticle/882346>.
2. Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Curr Biol.* 2017 Sep 25;27(18):R994-R996.
3. Morris GL 3rd(1), Gloss D, Buchhalter J, et al. "Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology." *from Neurology.* 2013 Oct 15; 81(16):1453-9.
4. Cyberonics, Inc. VNS Therapy products manuals and safety alerts. Part I – Introduction – Indications, Warnings, and Precautions.pdf, p. 7–13. Available at: <http://dynamic.cyberonics.com/manuals/>. Accessed October 1, 2012.



## Epileptogenesis

### กระบวนการกำเนิดโรคลมชัก

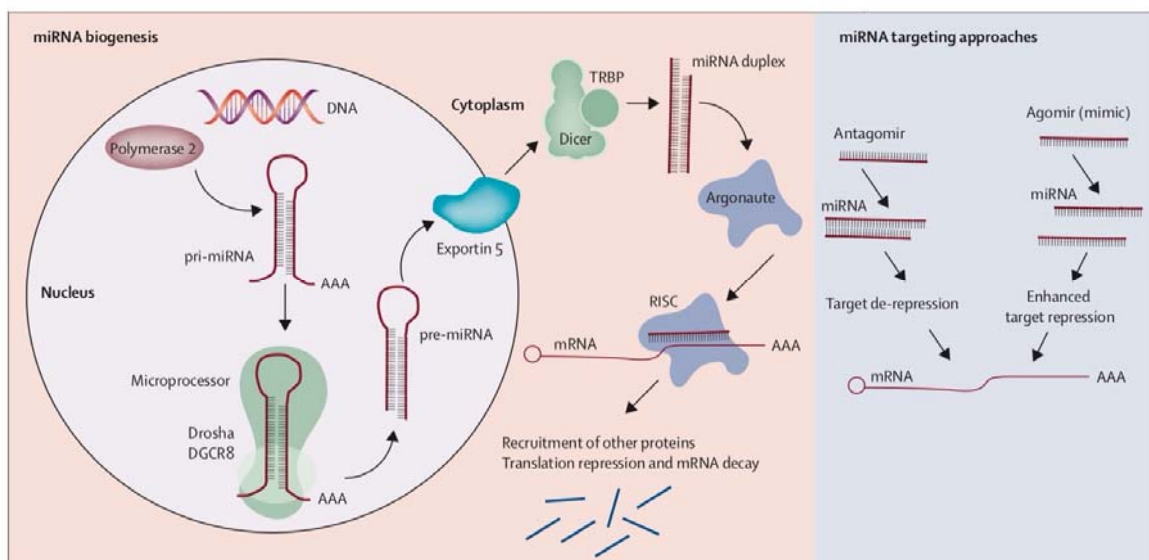
พ.ท.น.พ.ทองแดง ฝูงใหญ่

โรงพยาบาลค่ายวชิราวุธ จังหวัดนครศรีธรรมราช

กระบวนการกำเนิดโรคลมชัก (epileptogenesis) คือกระบวนการที่ทำให้สมองปกติกลายเป็นสมองผิดปกติและก่อให้เกิดโรคลมชัก

กระบวนการนี้เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ยังไม่มีอาการของโรคลมชัก มีรายงานแสดงให้เห็นว่าสมองที่ได้รับการบาดเจ็บ (เช่นจากโรคหลอดเลือดสมอง อุบัติเหตุสมอง ก้อนเนื้ออก การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง หรือภาวะชักต่อเนื่อง) หรือรอยโรคอันเกิดจากพัฒนาการผิดปกติของเซลล์สมอง เป็นความเสี่ยงต่อกระบวนการกำเนิดโรคลมชักในห้วงเวลาต่างๆ กันไป [1-3] จึงเป็นที่มาของการค้นหาละเอียดระดับเซลล์ และโมเลกุล เพื่อที่จะหาวิธีป้องกันกระบวนการกำเนิดโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเหล่านี้

จากอดีตจนถึงปัจจุบันได้มีการค้นพบสิ่งสำคัญในระดับยีนที่ควบคุมความหลากหลายของกระบวนการกำเนิดโรคลมชัก เป้าหมายในการศึกษาคือ ต้องการทราบพยาธิสรีระวิทยากำเนิด การรักษา ป้องกัน หรือเป็นสารชีวภาพที่เจาะจงต่อโรคลมชัก นั่นก็คือ MicroRNA (miRNA) [4] ซึ่งเป็นกลุ่มโมเลกุลภายในร่างกายขนาดเล็ก (ประมาณ 22 nucleotides noncoding RNA) จะทำงานสัมพันธ์เจาะจงกับ messenger RNA(mRNAs) โดยจะพบการยับยั้งการแสดงออกและการสร้างโปรตีนบางตัว ภายในกระบวนการแปลรหัสพันธุกรรม (translation) ของโปรตีนเป้าหมายนั้นๆ [5] การทำงานของ miRNA นั้นเริ่มต้นด้วยการบรรจุตัวมันให้รวมกลุ่มเข้ากับ RNA (RNA-induced silencing complex : RISC) [6] หลังจากนั้นกลุ่มโปรตีนเหล่านี้จะค้นหา mRNA เป้าหมายโดยจับเข้าที่ตำแหน่งเจาะจงที่เหมาะสมบน mRNAs (3'untranslated region (UTR) of target mRNAs) แล้วกลุ่มโปรตีนเหล่านี้จะกระตุ้นให้ mRNA เสื่อมสภาพหรือหยุดการแปลรหัสพันธุกรรมของโปรตีนที่กำลังจะสร้าง ซึ่งโปรตีนเหล่านี้มีความจำเป็นต่อกระบวนการกำเนิดโรคลมชัก เช่นกระบวนการตอบสนองต่อการอักเสบ การแบ่งเซลล์ การปรับสภาพของเซลล์ การตายของเซลล์ เป็นต้น ดังจะกล่าวถึงต่อไป



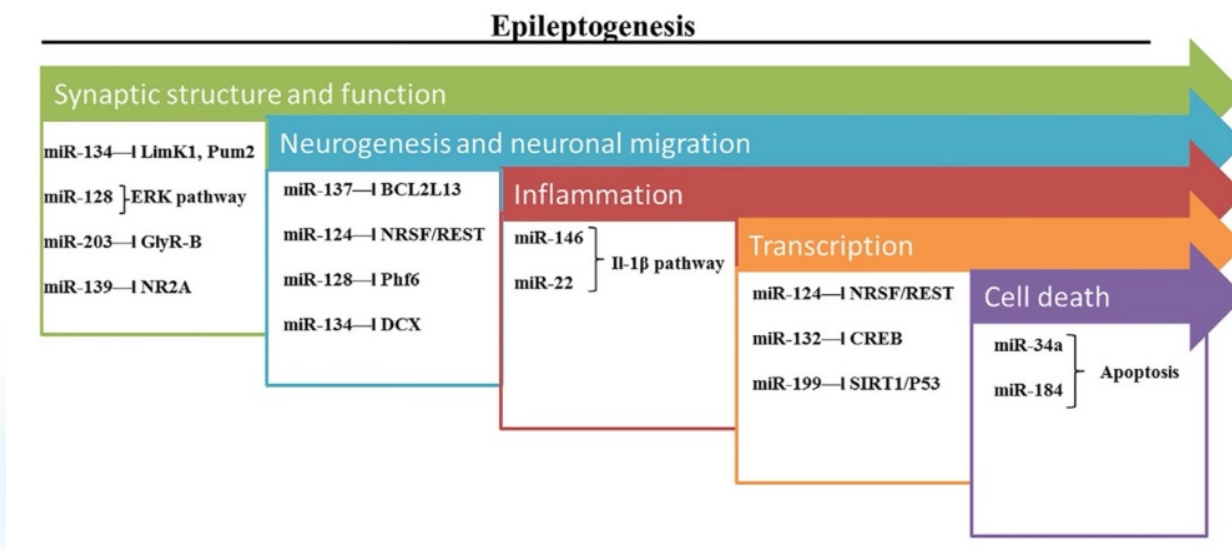


**รูปที่ 1** แสดงการทำงานของ mRNAs และ กระบวนการสร้าง mature miRNA, แสดงรายละเอียด กลไกการทำงานร่วมกันของ RISC+ Argonaute 2 ซึ่งยับยั้งการถ่ายทอดรหัสของ mRNAs, การสอดใส่ miRNA agomir (mimic) เข้าไป ทำให้เพิ่มความง่ายต่อการทำงานของ miRNA. AAA=poly(A) tail (รูปจาก Lancet neurology Volume 15 December 2016 : MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility)

การศึกษาในระยะแรกๆจะเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองและในระดับชิ้นเนื้อ ฐานข้อมูลแรกเกี่ยวกับ miRNA ในโรคลมชัก (EpimiRBase) [7] ซึ่งเป็นฐานข้อมูลในสมองและระบบเลือดที่ทันสมัยและค้นหาได้ สำหรับการศึกษาแรกของ miRNA ในโรคลมชักของคน ตีพิมพ์ครั้งแรก ปี พ.ศ. 2553 ได้รายงานว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ miRNA-146a และมีความสัมพันธ์กับขบวนการอักเสบ (Inflammation) ในสมองส่วน Hippocampus ดังที่ได้ตรวจ autopsy แล้วพบชิ้นเนื้อตัวอย่างของผู้ป่วยมี Hippocampal sclerosis เทียบกับกลุ่มควบคุม [8]

### พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคลมชักที่เป็นเองภายหลัง

จากหลายๆ การศึกษาในสัตว์ทดลองที่กระตุ้นให้ชักหรือกระตุ้นในชักต่อเนื่อง [9] พบว่าน่าจะมีพยาธิกำเนิด กระบวนการกำเนิดโรคลมชักคือการอักเสบเรื้อรัง (chronic neuroinflammation) [10,11], การตายของเซลล์ประสาท (neuronal death/apoptosis) [12] , การควบคุมการแสดงออกของยีน (epigenomics) [13,14], การปรับเปลี่ยนสภาพใหม่ของเซลล์ประสาท (altered neurogenesis) [15] และกระบวนการอื่นๆ



**รูปที่ 2** แสดงการเกิด miRNA, เป้าหมาย และกระบวนการกำเนิดโรคลมชัก (รูปจาก G.P. Brennan, D.C. Henshall, microRNAs in the pathophysiology of epilepsy, Neurosci. Lett. (2017)

## 1. การอักเสบเรื้อรัง (chronic neuroinflammation)

มีงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ค้นพบว่าสารประกอบโมเลกุลที่เกี่ยวข้องและเป็น proinflammatory cytokines มีปริมาณเพิ่มสูงขึ้นมากในสมองที่เกิดภาวะชักต่อเนื่อง ในส่วนของ miRNA มีรายงานแสดงถึงปริมาณ miRNA-146a เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องในเซลล์สมอง astrocyte ของหนูที่เป็นลมชัก และในตัวอย่างของเนื้อสมองของผู้ป่วยโรคลมชักชนิด temporal lobe epilepsy [16] หลังจากนั้นมามีรายงานถึง miRNA-155 ในโรค motor neuron disease [17] พบการกดรหัสพันธุกรรมที่จำเป็นต่อการแสดงออกของเซลล์ microglia ต่อการอักเสบและเพื่อจะไม่ให้เกิด neurodegeneration จึงใส่ Antagomir ของ miRNA-155 เพื่อให้ microglia กลับมาทำงานได้อีกครั้ง ในส่วนของโรคลมชักได้มีอาการทดลองในหนูโดยฉีด Antagomir เข้าในโพรงสมองก่อนที่จะให้ pilocarpine กระตุ้นให้เกิดภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) พบว่าพฤติกรรมของหนูหลังชักดีขึ้น [18] ส่วนในคนพบว่าเด็กที่เป็นโรคลมชักต่อเนื่องนั้นมีการผิดปกติของ miRNA-155 [19] ซึ่งผลของการผิดปกติของ miRNA-155 ต่อการอักเสบของระบบประสาทยังไม่ทราบแน่ชัด จึงสมควรที่จะทำการศึกษาค้นคว้าต่อไปในอนาคต

ในปัจจุบันพบว่า miRNA-124 มีคุณลักษณะในการต่อต้านการอักเสบโดยเฉพาะในเซลล์ microglia ในโรค multiple sclerosis [20,21] แต่ก็มีข้อโต้แย้งว่าเนื่องจากพบว่าหนูที่กำลังถูกกระตุ้นให้เกิดโรคลมชักแล้วให้ miRNA Agomir (mimic) เข้าไป มีการตอบสนองโดยการแสดงออกของ pro-inflammatory effect ซึ่งถ้าตามข้อมูลนี้บอกว่า miRNA-124 อาจจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ [22]

## 2. การตายหรือเสื่อมสภาพของเซลล์ประสาท (neuronal death/apoptosis)

ภายในสมองส่วน Hippocampus เป็นต้นแบบของการศึกษาเรื่องการเสื่อมของเซลล์ประสาทเนื่องจากสมองบริเวณนี้มีความง่ายต่อการเกิดโรคลมชัก เชื่อว่าเกิดจากการเสียสมดุลของการยับยั้งและการกระตุ้นชัก อีกทั้งการซ่อมแซมสร้างโครงข่ายใยประสาทใหม่ของเซลล์ที่เหลืออยู่ โดยเฉพาะบริเวณ CA1, CA3 จะมีการสูญเสียเซลล์ประสาทได้ง่าย โดยเฉพาะการชักที่ื้อต่อการรักษา (refractory epilepsy) มีข้อมูลของ miRNA หลายอย่างที่ควบคุมกระบวนการเหล่านี้ เช่น miRNAs -132 [23], miRNA-34a [24], miRNA-184 [25], and miRNA-124 [26], miRNA-134, miRNA-23a [27] ที่แสดงให้เห็นว่ามีการควบคุมให้มีการเพิ่มขึ้นและลดลงของกระบวนการตายและการเสื่อมของเซลล์ประสาท นอกจากนี้ยังมีระดับ miRNA-345, miRNA -365 เพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจนจากการกระตุ้นสมองส่วน amygdala ในโรคลมชัก temporal lobe [28-29] ดังตารางที่ 1

Summary of functional studies interrogating miRNAs in epilepsy models.

miRNA	Expression	Effects/targets
miR-128	Downregulated	Governs neuronal excitability Regulates neuronal migration via Phf6
miR-134	Upregulated	Reduces spine density and alters epileptogenesis
miR-124	Downregulated in whole hippocampus Upregulated in dentate gyrus	Regulates pro-epileptogenic NRSF and modulates inflammatory responses. Functions co-ordinately with miR-137 to regulate early neurogenic response following seizures through regulation of BCL2L13
miR-146a	Upregulated	Regulates astrocytic inflammatory response
miR-137	Upregulated	Regulates early neurogenic response with miR-124
miR-139-5p	Upregulated	Regulates NR2A
miR-23b-3p	Downregulated	Neuroprotective in the mouse KA model
miR-203	Upregulated	Regulates GLRB, inhibition reduced spontaneous seizures in pilocarpine model
miR-199a-5p	Upregulated	Regulates SIRT1-p53 axis and protects against seizures in rat pilocarpine model
miR-22	Upregulated in contralateral hippocampus in intra-amygdala KA model	Regulates P2×7 receptor expression, inhibition of miR-22 increased seizures
miR-132	Upregulated	Regulates CREB following SE Inhibition is neuroprotective in intra-amygdala KA model
miR-324-5p	Increased association with RISC following SE	Regulates Kv4.2 and contributes to seizure onset
miR-34a	Upregulated	Activated by status epilepticus, role unknown
miR-184	Upregulated in an epilepsy preconditioning	Modulator of seizure-induced neuronal death

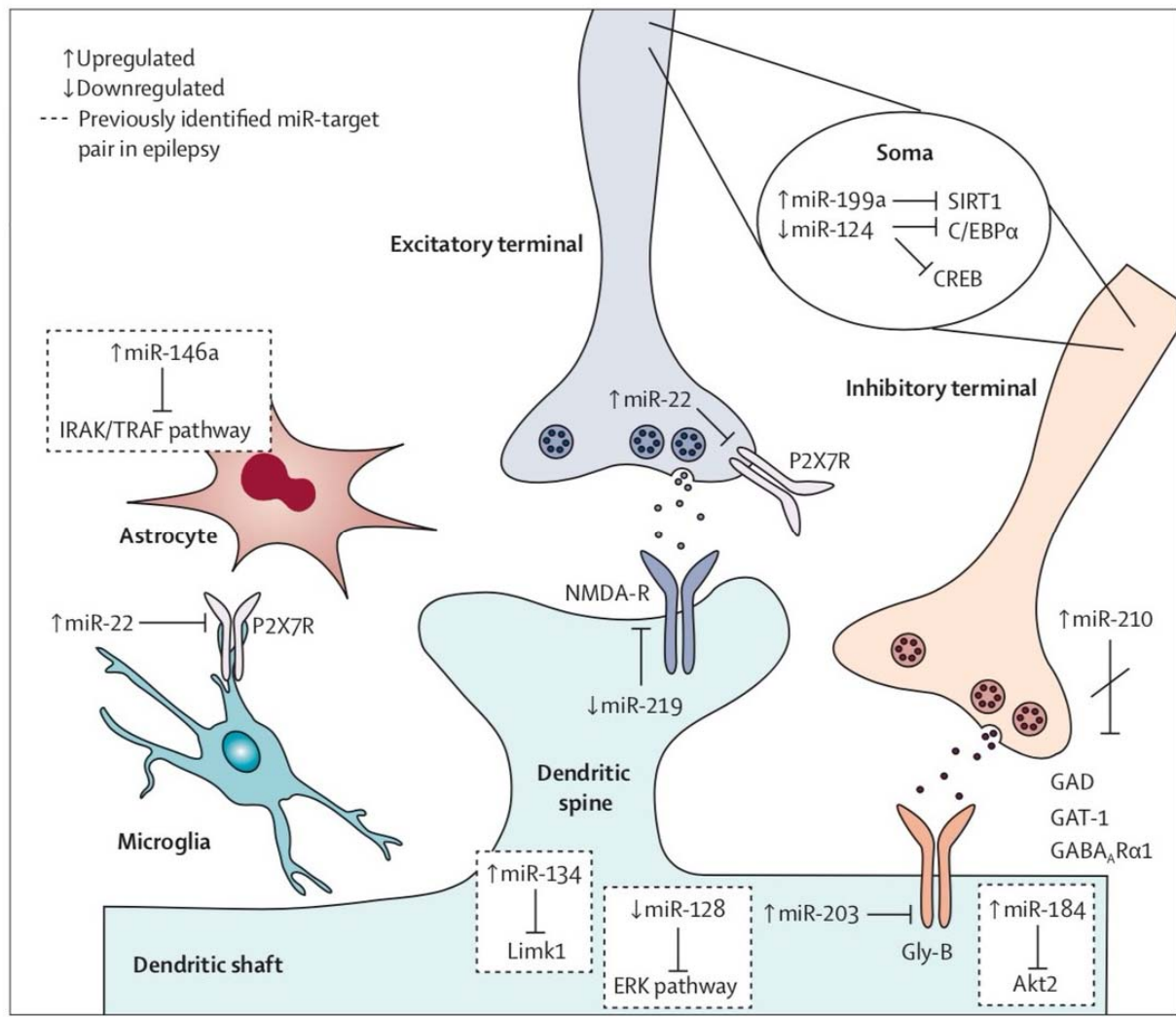
ตารางที่ 1 แสดงบางตัวอย่างของ miRNA ที่สัมพันธ์กับการก่อกำเนิดในโรคลมชัก

### 3. การสร้างเซลล์ประสาท (altered neurogenesis)

มีข้อมูลที่ยังพิสูจน์ได้ไม่ชัดเจนว่าการสร้างเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้นเป็นสาเหตุหรือเป็นผลของกระบวนการกำเนิดโรคลมชัก [30-33] โดย miRNA ที่มีการศึกษามากที่สุด คือ miRNA-9 และ miRNA-124 [34-35] ซึ่งพบมากในสมองและเป็นกลไกหลักที่สำคัญในการกำหนดชะตากรรมของเซลล์ในการแบ่งตัว การย้ายที่ และการบูรณาการร่วมกันของเซลล์ การสูญเสีย miRNA-124 อย่างถาวรในเซลล์ประสาทต้นกำเนิดนั้น จะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการสร้างเซลล์ที่ลดลงและเพิ่มการทำลายเซลล์ [34] และพบว่ามีการทำงานร่วมกันของ miRNA-124 และ miRNA-137 ในการทำให้เกิดการสร้างเซลล์ใหม่ของการชักต่อเนื่องไม่หยุด [36] นอกจากนี้ยังมี miRNA-128 ที่เป็นตัวหลักในการควบคุมการกระตุ้นเซลล์ประสาท การเคลื่อนย้ายที่ของเซลล์และการกระตุ้นภายในเซลล์ [37]

## 4. การปรับสภาพรูปแบบของการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท (synaptic remodeling)

มีการศึกษาเกี่ยวกับโรคลมชักที่เกี่ยวกับ synaptic remodeling ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ miRNA -132 [38] และ miRNA -134 [39] ในการยังยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทบริเวณ cortex โดยมีการเพิ่มความหนาแน่นขึ้นและขนาดของ dendritic spine มากขึ้น [40] และมีการฉีด locked nucleic acid (LNA) ซึ่งเป็น antagomirs ของ miRNA-134 เพื่อกดไม่ให้เกิดการชักในหนูทดลองได้เป็นเวลา 2 เดือน (หลังจากที่กระตุ้นการชักต่อเนื่องไม่หยุดด้วยการฉีด intra-amygdala kainic acid และ protected against pilocarpine) [41-42]



รูปที่ 3 ตำแหน่งการแสดงออกและกลไกศักยภาพ ของ miRNA ในหลายตำแหน่งที่สัมพันธ์กับโรคชัก

## 5. การควบคุมการแสดงออกของยีน (epigenomics)

ในหนูทดลองที่กระตุ้นให้เกิดการชักแบบต่อเนื่องไม่หยุดด้วยสาร kainic acid นั้น พบว่ามี histone acetylation ของ miRNA-124 gene locus ลดลง ใน hippocampus [43] มีบางการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับ miRNA ในโรคลมชักและ methylation ของ DNA ในการเพิ่มขึ้นของ methylation DNA โดยหลักแล้วจะทำให้เกิดการอัดแน่นของ chromatin และการลดลงของการคัดลอกรหัสพันธุกรรม (transcription of genes) ที่ตำแหน่งนั้นๆ ในเนื้อเยื่อ hippocampal ของผู้ป่วยโรคลมชัก temporal lobe epilepsy พบว่ามีความแตกต่างกับของกระบวนการ methylation ของรหัสพันธุกรรมของ miRNA หลายตัวด้วยกัน [44]

### ข้อจำกัดของการศึกษาด้านกระบวนการกำเนิดโรคลมชัก

ปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงตำแหน่งร่วมกันของ miRNA และการคัดลอกรหัสพันธุกรรมของเซลล์ในสมอง ในจุดที่กำเนิดโรคลมชัก แต่ที่มีความชัดเจนแล้วตอนนี้คือ miRNA มีการปรับแต่งได้เพื่อจะปรับเปลี่ยนเป้าหมายได้ และตรวจจับได้ด้วยวิธีดั้งเดิมคือ PCR-based techniques

### สรุป

ถึงแม้ว่าโรคลมชักจะมีอาการและอาการแสดงหลากหลายก็ตาม กระบวนการพื้นฐานของกระบวนการกำเนิดโรคลมชักจะมีลักษณะคล้ายกันดังที่กล่าวมาข้างต้น ซึ่งจะช่วยให้เราได้ค้นพบวิธีการตรวจ การดูแลรักษา และการป้องกันโรคได้ในอนาคต ตัวอย่าง เช่น miRNA-134 หรือ miRNAs ชนิดต่างๆอาจเป็นเป้าหมายของการรักษาในอนาคตเนื่องจากการทำให้ระดับลดลงอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของโรได้ ณ ปัจจุบันพบการประสบความสำเร็จบ้างแล้วใน 2-3 การศึกษาที่ใช้ LNA antagomirs ในการควบคุม miRNAs ซึ่งการศึกษาเหล่านี้จะนำไปสู่การรักษาโรคลมชักที่น่าสนใจในอนาคต

### เอกสารอ้างอิง

1. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, et al. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia* 2010;51:891–898.
2. Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord* 2003;5(Suppl. 2):S9–S26.
3. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
4. Henshall DC, Kobow K. Epigenetics and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a022731.
5. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281–297.
6. Chandrasekhar SD, Schirle NT, Szczepaniak M, et al. A dynamic search process underlies microRNA targeting. *Cell* 2015;162:96–107.
7. Mooney C, Becker BA, Raoof R, Henshall DC. EpimiRBase: a comprehensive database of microRNA-epilepsy associations. *Bioinformatics* 2016; 32: 1436–38.
8. Aronica E, Fluiter K, Iyer A, et al. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 1100–07.
9. R.S. Sloviter, Experimental status epilepticus in animals: what are we modeling? *Epilepsia* 50 (Suppl. 12) (2009) 11–13
10. K.P. Patterson, et al., Rapid, coordinate inflammatory responses after experimental febrile status epilepticus: implications for epileptogenesis, *eNeuro* 2 (5) (2015).

11. A. Vezzani, A. Friedman, R.J. Dingledine, The role of inflammation in epileptogenesis, *Neuropharmacology* 69 (2013) 16–24.
12. R. Dingledine, N.H. Varvel, F.E. Dudek, When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv. Exp. Med. Biol.* 813 (2014) 109–122.
13. D.C. Henshall, K. Kobow, Epigenetics and epilepsy, *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 5 (12) (2015).
14. A. Roopra, R. Dingledine, J. Hsieh, Epigenetics and epilepsy, *Epilepsia* 53 (Suppl. 9) (2012) 2–10.
15. M. Kokaia, Seizure-induced neurogenesis in the adult brain, *Eur. J. Neurosci.* 33 (6) (2011) 1133–1138.
16. E. Aronica, et al., Expression pattern of miR-146a: an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy, *Eur. J. Neurosci.* 31 (6) (2010) 1100–1107.
17. Butovsky O, Jedrychowski MP, Cialic R, et al. Targeting miR-155 restores abnormal microglia and attenuates disease in SOD1 mice. *Ann Neurol* 2015; 77: 75–99.
18. Cai Z, Li S, Li S, et al. Antagonist targeting microRNA-155 protects against lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice by activating brain-derived neurotrophic factor. *Front Pharmacol* 2016; 7: 129.
19. M.U. Ashhab, et al., Expressions of tumor necrosis factor alpha and microRNA-155 in immature rat model of status epilepticus and children with mesial temporal lobe epilepsy, *J. Mol. Neurosci.* 51 (3) (2013) 950–958.
20. H. Soreq, Y. Wolf, NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface, *Trends Mol. Med.* 17 (10) (2011) 548–555.
21. E.D. Ponomarev, et al., MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP-alpha-PU.1 pathway, *Nat. Med.* 17 (1) (2011) 64–70
22. G.P. Brennan, et al., Dual and opposing roles of microRNA-124 in epilepsy are mediated through inflammatory and NRSF-Dependent gene networks, *Cell Rep.* 14 (10) (2016) 2402–2412.
23. E.M. Jimenez-Mateos, et al., miRNA Expression profile after status epilepticus and hippocampal neuroprotection by targeting miR-132, *Am. J. Pathol.* 179 (5) (2011) 2519–2532.
24. T. Sano, et al., MicroRNA-34a upregulation during seizure-induced neuronal death, *Cell Death Dis.* 3 (2012) pe287.
25. R.C. McKiernan, et al., Expression profiling the microRNA response to epileptic preconditioning identifies miR-184 as a modulator of seizure-induced neuronal death, *Exp. Neurol.* 237 (2) (2012) 346–354.
26. M. Schouten, et al., Multi-omics profile of the mouse dentate gyrus after kainic acid-induced status epilepticus, *Sci. Data* 3 (2016) 160068.
27. Henshall DC. MicroRNA and epilepsy: profiling, functions and potential clinical applications. *Curr Opin Neurol* 2014;27: 199–205.
28. Sun Z, Yu JT, Jiang T, et al. Genome-wide microRNA profiling of rat hippocampus after status epilepticus induced by amygdala stimulation identifies modulators of neuronal apoptosis. *PLoS ONE* 2013;8: e78375.
29. Li MM, Jiang T, Sun Z, et al. Genome-wide microRNA expression profiles in hippocampus of rats with chronic temporal lobe epilepsy. *Sci Rep* 2014;4:4734.
30. K. Dashtipour, et al., Ultrastructural features and synaptic connections of hilar ectopic granule cells in the rat dentate gyrus are different from those of granule cells in the granule cell layer, *Brain Res.* 890 (2) (2001) 261–271.
31. K.O. Cho, et al., Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline, *Nat. Commun.* 6 (2015) 6606.
32. S.S. Iyengar, et al., Suppression of adult neurogenesis increases the acute effects of kainic acid, *Exp. Neurol.* 264 (2015) 135–149.
33. J.C. Wood, et al., Functional integration of new hippocampal neurons following insults to the adult brain is determined by characteristics of pathological environment, *Exp. Neurol.* 229 (2) (2011) 484–493.
34. M. Akerblom, et al., MicroRNA-124 is a subventricular zone neuronal fate determinant, *J. Neurosci.* 32 (26) (2012) 8879–8889.
35. E.V. Makeyev, et al., The MicroRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing, *Mol. Cell* 27 (3) (2007) 435–448.
36. K.E. Szulwach, et al., Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis, *J. Cell Biol.* 189 (1) (2010) 127–141.
37. E. Franzoni, et al., miR-128 regulates neuronal migration, outgrowth and intrinsic excitability via the intellectual disability gene Phf6, *Elife* 4 (2015).

38. Hansen KF, Sakamoto K, Wayman GA, et al. Transgenic miR132 alters neuronal spine density and impairs novel object recognition memory. *PLoS ONE* 2010;5:e15497.
39. Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P, et al. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. *Nat Med* 2012;18:1087–1094.
40. Chai S, Cambronne XA, Eichhorn SW, et al. MicroRNA-134 activity in somatostatin interneurons regulates H-Ras localization by repressing the palmitoylation enzyme, DHHC9. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:17898–17903.
41. E.M. Jimenez-Mateos, et al., Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects, *Nat. Med.* 18 (7) (2012) 1087–1094.
42. E.M. Jimenez-Mateos, et al., Antagomirs targeting microRNA-134 increase hippocampal pyramidal neuron spine volume in vivo and protect against pilocarpine-induced status epilepticus, *Brain Struct. Funct.* 220 (4) (2014) 2387–2399.
43. Brennan GP, Dey D, Chen Y, et al. Dual and opposing roles of microRNA-124 in epilepsy are mediated through inflammatory and NRSF-dependent gene networks. *Cell Rep* 2016; 14: 2402–12.
44. Miller-Delaney SF, Bryan K, Das S, et al. Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 2015; 138: 616–31.



## Supplementary Motor Area (SMA) Syndrome

น.พ.ศรัทธา วังษ์เวียงจันทร์  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

การผ่าตัดรักษาโรคลมชักเป็นการรักษาที่มีความท้าทาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่เกิดจากบริเวณเนื้อสมองส่วนที่มีหน้าที่สำคัญ (eloquent cortex) เช่นระบบ motor, sensory, language และ visual cortex ผู้ป่วยตัวอย่างที่จะนำเสนอต่อไปนี้เป็นผู้ป่วยที่ผู้เขียนบทความเคยดูแลระหว่างที่ศึกษาอยู่ต่างประเทศ เป็นกรณีผู้ป่วยที่มีความท้าทายต่อการหาจุดกำเนิดชัก และการเกิดอาการอ่อนแรงชั่วคราวหลังจากการผ่าตัดบริเวณ Supplementary Motor Area (SMA)

### Case

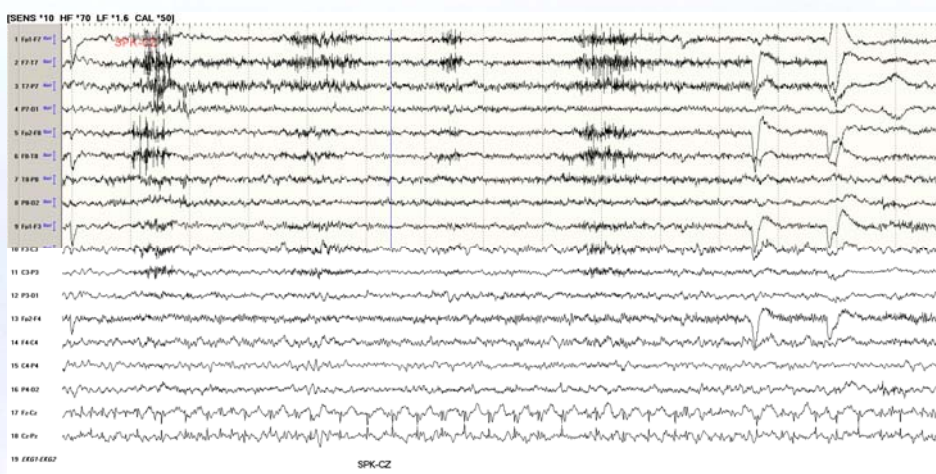
ผู้ป่วยหญิง อายุ 15 ปี ผนังมือขวา อาการชักเริ่มตั้งแต่อายุ 3 ปี ลักษณะการชักเริ่มจากผู้ป่วยมีอาการบิดเกร็ง โดยเริ่มจากเท้าซ้ายแล้วลามมาที่บริเวณเข่าและสะโพกซ้ายตามลำดับ อาการเกิดขึ้นเป็นพักๆ เบื้องต้นได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค paroxysmal muscle spasm จนกระทั่งอายุ 5 ขวบ อาการเกร็งร่วมกับกระตุกได้ลุกลามมาที่บริเวณแขนและใบหน้าร่วมกับมีอาการ bilateral tonic clonic seizures จึงได้รับการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยโรคเป็น focal epilepsy ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากันชักหลายชนิดแต่ก็ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

จนกระทั่งอายุ 13 ปี ผู้ป่วยได้รับการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อการผ่าตัดโรคลมชักและพบว่าจาก MRI brain พบตำแหน่งของ focal cortical dysplasia และ abnormal sulcus ที่ right precentral gyrus (motor cortex) เนื่องจากเป็นสมองส่วนที่มีหน้าที่สำคัญ (eloquent cortex) ซึ่งยากต่อการผ่าตัดเนื่องจากจะทำให้เกิดการพิการ (neurological deficit) ผู้ป่วยจึงไม่ได้รับการผ่าตัด และถูกส่งตัวมาที่ Cleveland Clinic เพื่อหาหนทางอื่นในการรักษา

### ผู้ป่วยได้รับการทำ Non-invasive evaluation ดังต่อไปนี้

#### 1. Scalp EEG พบ

a. Interictal: repetitive spikes at vertex slightly predominant on the right side

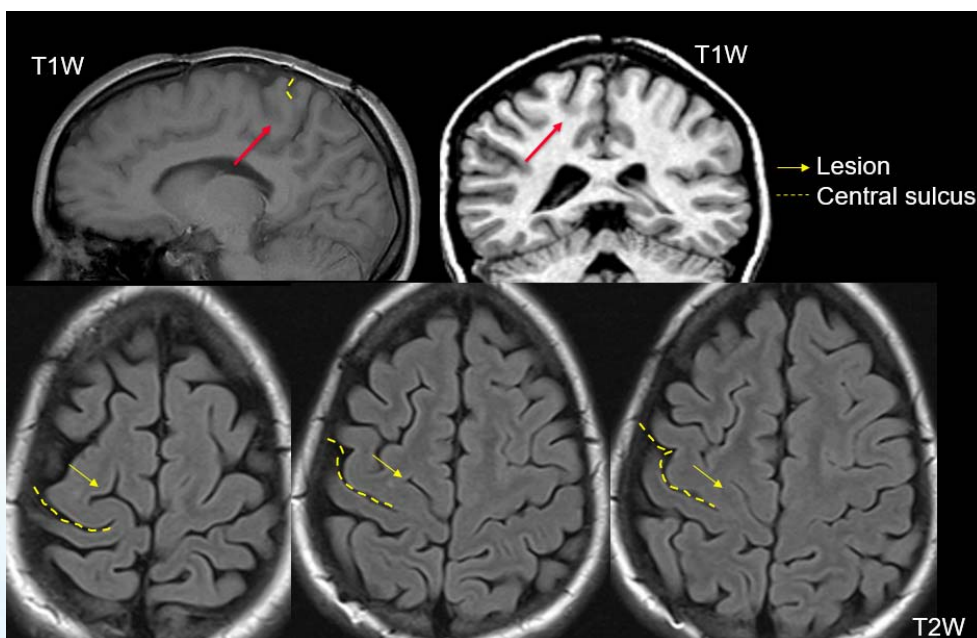




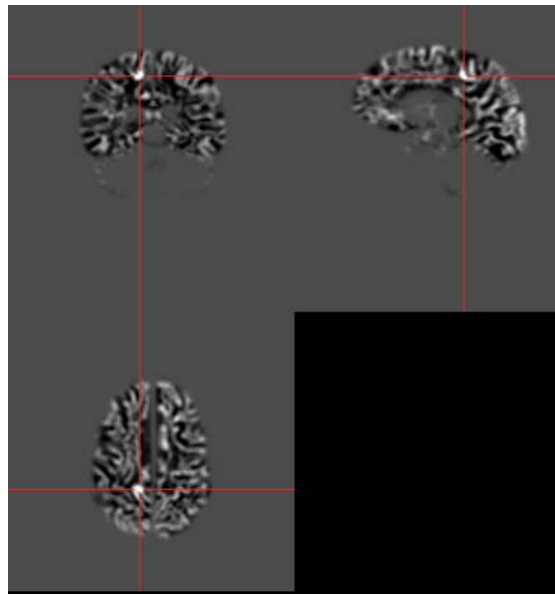
b. Ictal: repetitive spikes associated with epilepsy partialis continua of left foot clonic seizures. There was a very short latency between EEG spikes and clonic jerks of the left foot of 20-30 milliseconds



2. MRI brain: abnormal sulcus of right mesial precentral sulcus with bottom of sulcus dysplasia

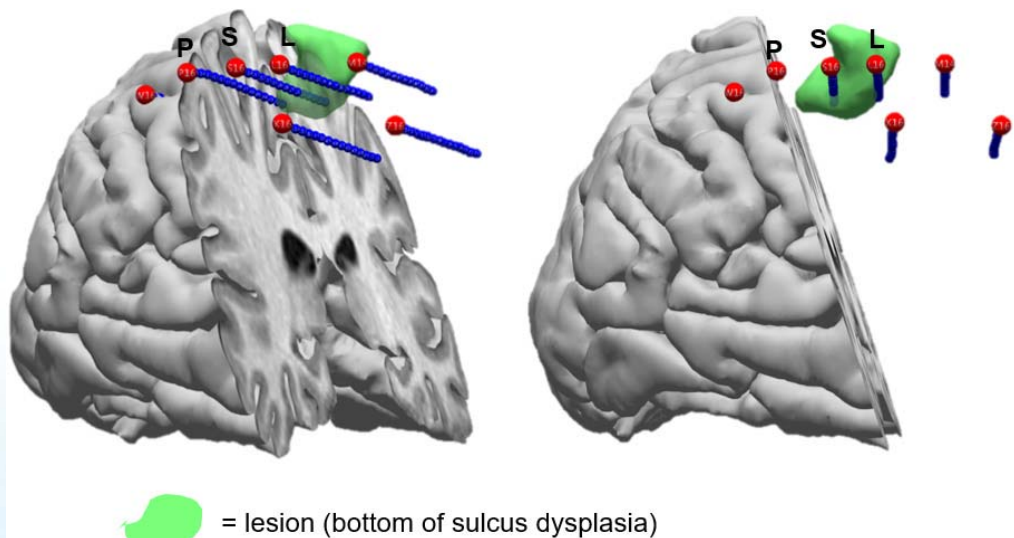


3. Voxel base morphometry (VBM) also confirmed bottom of sulcus dysplasia in the right precentral sulcus



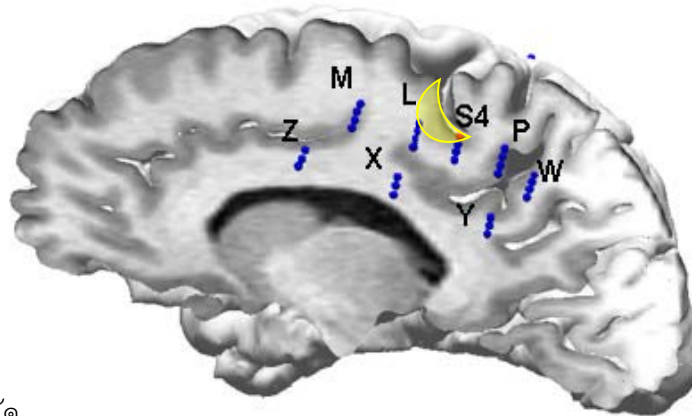
สรุป non-invasive evaluation สนับสนุนว่าผู้ป่วยมีจุดกำเนิดชักจาก bottom of sulcus dysplasia in the abnormal right mesial precentral sulcus ทางทีมเห็นสมควรที่จะใช้ Stereo EEG เพื่อที่จะหา epileptogenic zone ที่แน่ชัดรวมทั้งการทำ cortical stimulation ในบริเวณดังกล่าว

Stereo EEG (SEEG) implantation



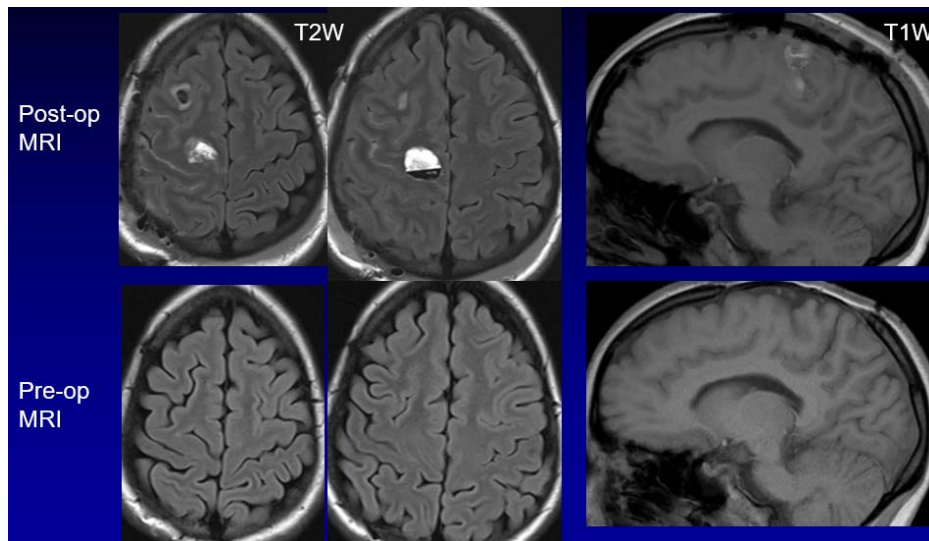
Seven electrodes of SEEG were implanted as in the pictures. Electrodes L, and S were put into the lesion. P electrode was put in the posterior margin of the lesion.

Interictal and ictal SEEG findings showed epileptogenic zone arising from L4-5 and S2-4 contacts which were in the right supplementary motor area (SMA).



ผล Cortical stimulation ช่วยสนับสนุนว่า epileptogenic foci อยู่ใน SMA จริง ไม่ใช่ primary motor cortex ซึ่งนำไปสู่การพิจารณาทำการผ่าตัด เนื่องจากผ่าตัดบริเวณ SMA นั้นไม่นำไปสู่ภาวะ permanent deficit

ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการผ่าตัดโดยวิธี cauterized ablation บริเวณดังกล่าว MRI post operation เป็นดังรูปต่อไป



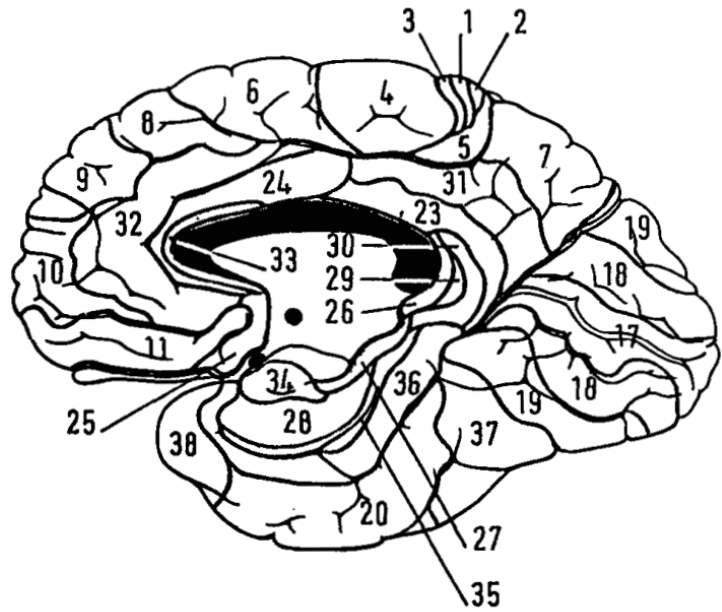
ซึ่งผลของการผ่าตัดนั้น ผู้ป่วยไม่มีอาการชักอีกเลยหลังผ่าตัด แต่ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของขาซ้าย MRC grade 0/5 ซึ่งอาการอ่อนแรงค่อยๆดีขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ เป็น MRC grade 4/5 ซึ่งการอ่อนแรงดังกล่าวเข้าได้กับภาวะ SMA syndrome ซึ่งจะกล่าวต่อไป แต่จากกรณีศึกษานี้จะเห็นได้ว่า การหา epileptogenic focus นั้นสำคัญอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยรายนี้ดูภาพรวมแล้วไม่น่าจะเป็น good candidate for epilepsy surgery เนื่องจากรอยโรคอยู่ใกล้ หรืออาจอยู่ที่ primary motor cortex แต่ด้วย technology การสืบค้นทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการผ่าตัด และมีความหวังว่าจะรักษาโรคลมชักให้หายขาดได้

Supplementary Motor Area (SMA) Syndrome

ในบทความนี้จะขอกล่าวถึง anatomy of SMA และลักษณะของ SMA syndrome แต่ไม่ได้รวมถึง SMA epilepsy

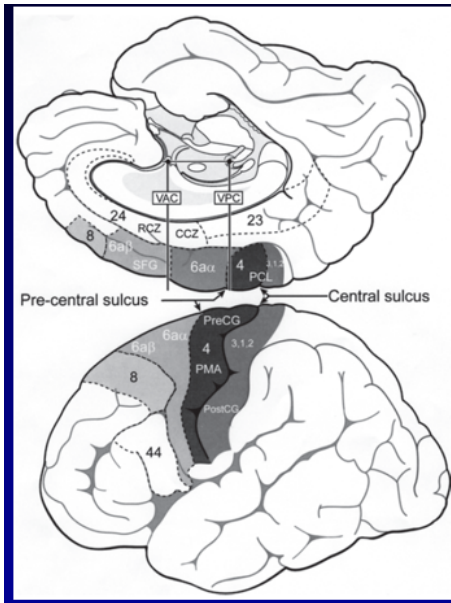
Anatomy of supplementary motor area (SMA)

Penfield และ Welch ได้พบและเรียกตำแหน่ง SMA เป็นครั้งแรกในมนุษย์ ในปี ค.ศ. 1949 จากการทำให้ cortical stimulation (1,2) บริเวณดังกล่าวอยู่ mesial frontal หน้าที่ต่อ paracentral lobule บริเวณ Brodmann area 4 และ 6



ปรากฏการณ์ที่พบจากการทำให้ cortical stimulation (1) ของ mesial frontal area พบว่าบริเวณของ SMA จะต่างจาก Primary motor cortex (Brodmann area 1,2,3) ใน paracentral lobule ตรงที่ SMA จะต้องใช้กระแสไฟที่สูงกว่า Primary motor และมีลักษณะของ complex postural movement ของ proximal muscles in all extremities ซึ่งใน primary motor cortex จะเป็น clonic jerk of distal muscles นอกจากนี้ SMA stimulation ยังก่อให้เกิดอาการ speech arrest, vocalization, negative motor, autonomic symptoms รวมทั้งยังก่อให้เกิด sensory symptoms ได้อีกด้วย จึงเป็นที่น่าสนใจที่เราค้นพบ SMA จากการทำให้ cortical stimulation แทนที่จะเป็นการดูจาก gross anatomy

ต่อมาได้มีการกำหนดขอบเขตของ SMA โดย Talairach โดยการให้บริเวณของ mesial surface of superior frontal gyrus ที่อยู่ระหว่าง vertical anterior และ posterior commissure line (3) ดังภาพต่อไปนี้



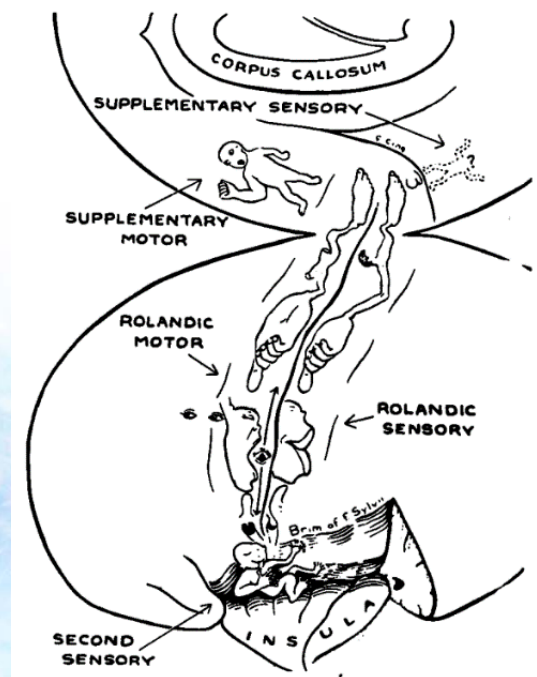
- Border of SMA between vertical line through anterior and posterior commissure.
- VAC = vertical anterior commissure
- VPC = vertical posterior commissure
- These lines are perpendicular to the AC-PC line.

เพราะฉะนั้นขอบเขตของ SMA จึงมี

- posterior border เป็น precentral sulcus
- inferior border เป็น cingulate sulcus และ gyrus
- ส่วน anterior และ lateral border นั้นไม่ชัดเจน แต่จาก cortical stimulation พบว่า SMA มีความยาวประมาณ 5 เซนติเมตรหน้าต่อ precentral sulcus (3)

### Functional anatomy

โดยที่ functional anatomy (4) จะพบว่า บริเวณของขา (lower extremities) จะอยู่ทางด้านหลัง (posterior) และ บริเวณของศีรษะและแขน (head and upper extremities) จะอยู่ทางด้านหน้า (anterior portion of SMA) โดยหน้าที่ของ SMA นั้นจะควบคุม proximal muscles โดยตรงผ่านทางไขสันหลัง (spinal cord) แต่จะสั่งงานหรือควบคุม distal muscles ผ่านทาง primary motor cortex อีกชั้นหนึ่ง



## SMA syndrome หลังการผ่าตัด (5)

SMA syndrome ประกอบด้วย 3 ระยะ ดังนี้

### 1. ระยะที่ 1 (1st stage):

- จะอยู่ในช่วง สัปดาห์ที่ 1 และ 2 หลังการผ่าตัด
- อาการอ่อนแรงจะเป็นมากจนแทบขยับไม่ได้

### 2. ระยะที่ 2 (2nd stage):

- อาการอ่อนแรงจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วจนเกือบจะปกติ
- อาจจะมีปัญหาของการเคลื่อนไหว (spontaneous movement) อยู่บ้าง

### 3. ระยะที่ 3 (3rd stage):

- ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง แต่ยังมีปัญหาของการทำงานที่ละเอียดของกล้ามเนื้อ เช่น rapid alternate movement อยู่บ้าง

กลไกการฟื้นตัวของ SMA syndrome นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการประสานงานที่มากขึ้นของ SMA ฝั่งตรงข้าม และ SMA ที่เหลืออยู่ฝั่งเดียวกัน โดยอัตราการฟื้นตัวอยู่ที่ร้อยละ 41 ในสัปดาห์แรก อีกร้อยละ 41 ในสัปดาห์ที่ 2 และ อีกร้อยละ 18 ที่เหลือจะฟื้นตัวหลังจาก 1 เดือนไปแล้ว (6)

การตรวจหาภาวะ SMA syndrome ในระยะแรกทันทีหลังการผ่าตัด โดยการตรวจ intraoperative cortical stimulation ทันทีหลังการผ่าตัด หากยังกระตุ้น cortical stimulation ได้เหมือนเดิม จะช่วยยืนยันได้ว่า หากมีอาการอ่อนแรงจากการผ่าตัด มักจะเกิดจากภาวะ SMA syndrome และอัตราการฟื้นตัวจะเกิดอย่างรวดเร็ว

**สรุป:** การผ่าตัดโรคลมชักนั้นมีความเสี่ยงที่จะเกิดการพิการ (neurological deficit) สูงมากหากจุดกำเนิดชักอยู่ที่เนื้อสมองที่มีหน้าที่สำคัญ (eloquent cortex) แต่ในทางตรงกันข้าม หากสามารถบอกได้ว่าจุดกำเนิดชักอยู่บริเวณอื่นๆ ที่ใกล้เคียงแต่ไม่ใช่บริเวณ eloquent cortex โดยตรง การพยากรณ์โรคมักจะดีทั้งในแง่ของการควบคุมการชัก และการพิการจากการผ่าตัด

## References

1. Welch K, Penfield W. The supplementary motor area in the cerebral cortex of man. Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr. 1950;185(6-7):670-4.
2. Lim SH, Dinner DS, Pillay PK, et al. Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994;91:179-93.
3. Talairach J, Bancaud J. The supplementary motor area in man (anatomofunctional findings by stereoelectroencephalography in epilepsy). Int J Neurol 1966;5:330-47.
4. So NK. Mesial frontal epilepsy. Epilepsia, 39(Suppl. 4):S49-S61. 1998
5. Laplane D, Talairach J, Meininger V, Bancaud J, Bouchareine A. Motor Consequences of Motor Area Ablations in Man. Journal of the Neurological Sciences, 1977,31: 29-49
6. Kasasbeh AS, Yarbrough CK, Limbrick DD, Steger-May K, Leach JL, Mangano FT, et al. Characterization of the Supplementary Motor Area Syndrome and Seizure Outcome After Medial Frontal Lobe Resections in Pediatric Epilepsy Surgery. Neurosurgery 70:1152-1168, 2012

## Management of Epilepsy Due to Hypothalamic Hamartomas

Pediatric Neurology 75 (2017) 29-42

Ayaz M. Khawaja MD., Sandipan Pati MD., Yu-Tze Ng MD.

### การรักษาโรคลมชักจาก Hypothalamic Hamartomas

เรียบเรียงโดย พ.ญ.จุฑาณัฐ ยศรวาส 1,2 พ.ญ.สุดา จิรสกุลเดช 1,3

1. ศูนย์ความเป็นเลิศโรคลมชักครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์,
2. ประสาทวิทยา อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ , 3. กุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### บทนำ

Hamartoma นั้นหมายถึงการเพิ่มจำนวนของเซลล์หรือเนื้อเยื่อภายในอวัยวะ และมีลักษณะของการเจริญของเซลล์นั้นๆในรูปแบบที่ผิดปกติ (disorganized) สำหรับ hypothalamic hamartoma นั้นเป็นโรคที่มีรูปแบบการเจริญเติบโตของเซลล์ใน hypothalamus ที่พบผิดปกติ พบได้ไม่บ่อยนักประมาณ 1 ใน 50,000-100,0000 คน มีหลักฐานการศึกษาล่าสุดสนับสนุนว่าจุดกำเนิดของการชัก (epileptogenesis) นั้นมาจากภายในก้อน hamartoma เอง ซึ่งตรงกันข้ามกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่บอกว่าการชักนั้นต้องมาจากสมองส่วน cortex (cortical phenomenon) เท่านั้น ซึ่งสมมติฐานใหม่นี้ได้รับการสนับสนุนจากหลายงานวิจัยที่สำคัญ รวมถึงเมื่อวางขั้วไฟฟ้าในสมอง (depth-electrode) พบว่าจุดกำเนิดชักออกมาจากก้อน hamartoma, มีการชักชนิด gelastic seizure หลังการกระตุ้นขั้วไฟฟ้า และพบ hyperperfusion ใน ictal SPECT บริเวณของ hamartoma เป็นต้น จากสมมติฐานดังกล่าวจึงเชื่อว่า hypothalamic seizure มาจากภายในก้อน hamartoma และสามารถกระจายไปเปลือกสมองบริเวณอื่นๆ เช่น frontal และ temporal ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดจุดกำเนิดชักใหม่ตำแหน่งที่ 2 ขึ้นมา (secondary foci of epileptogenesis) หลักฐานเหล่านี้ได้มาจากการบันทึกขั้วไฟฟ้าในก้อนแล้วพบคลื่นไฟฟ้าผิดปกติบริเวณเปลือกสมองสองตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับ hypothalamus ลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองของผู้ป่วย hypothalamic hamartoma นั้นมีหลายรูปแบบ และส่วนใหญ่ pattern ของ gelastic seizure นั้นจะไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองขณะชัก บางครั้งการหาจุดกำเนิดชักนั้นอาจให้ตำแหน่งที่ผิดพลาด (false localization) ได้จากข้อจำกัดของการตรวจโดยคลื่นไฟฟ้าสมอง ดังนั้นการยืนยันการวินิจฉัย hypothalamic hamartoma นั้นจึงเป็นสิ่งที่ยากเนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย ควรหาข้อมูลเพิ่มเติมจากภาพถ่ายทางแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging MRI) การผ่าตัดเอาก้อน hamartoma ออกนั้นในช่วงแรกยังไม่เป็นที่ยอมรับมากนัก จนเมื่อมีการศึกษาพบว่าจุดกำเนิดการชักมาจากภายในตัวก้อนจึงทำให้การผ่าตัดเป็นที่นิยมมากขึ้น การผ่าตัดออกก้อน hamartoma ออกนั้นยังส่งผลให้สติปัญญาของผู้ป่วยกลับมาดีขึ้น และช่วยให้ปัญหาทางพฤติกรรมบางประการเช่น ก้าวร้าว อากาหรุนหันพลันแล่น ดีขึ้นด้วย ทำให้ภาวะ hypothalamic hamartoma นั้นถือเป็น reversible epileptic encephalopathy ดังนั้น การรักษาที่เร็วจะทำให้ผลของการคุมชัคดีกว่า จากการศึกษาและการวิวัฒนาการทางการแพทย์ที่ดีขึ้น ทำให้สามารถแบ่งกลุ่มของ hypothalamic hamartoma และสามารถเปรียบเทียบการรักษาในแต่ละวิธี และผลของการรักษา ซึ่งจะกล่าวต่อไป

## Classifications

### *Classifications based on the anatomic relationship of hypothalamic hamartoma and surrounding structures*

Boyko และคณะ ได้แบ่ง hypothalamic hamartoma ออกเป็น 2 ชนิด ตามการเกาะติดของก้อน ได้แก่

1. Sessile มีลักษณะติดฐานแบบไม่มีขี้้ว หรืออยู่ภายใน hypothalamus โดยมีการกดเบียดโครงสร้างรอบข้าง ซึ่งมักสัมพันธ์กับการชักและภาวะสติปัญญาถดถอย
2. Pedunculate มีลักษณะติดฐานแบบมีขี้้ว ไม่มีการเบียดโครงสร้างรอบข้าง ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะหนุ่มสาวก่อนวัย (precocious puberty)

Mahachoklertwattana และคณะ ให้ข้อสังเกตว่า ขนาดของก้อนบ่งถึงลักษณะทางคลินิกได้ดีกว่าแบ่งตามการเกาะติดของก้อน โดยขนาดก้อนที่ใหญ่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร จะสัมพันธ์กับการมีอาการชักหลายแบบ รวมถึง gelastic seizure แต่ถ้ามองขนาดเล็กลงกว่า 10 มิลลิเมตร มักไม่สัมพันธ์กับอาการชัก

ส่วนการศึกษาของ Arita และคณะ พบว่าการแบ่งชนิดโดยใช้การเกาะติดของก้อนนั้นอาจมีข้อจำกัดและแบ่งผิดกลุ่มได้ เนื่องจากข้อมูลภาพถ่ายรังสีจาก original description ในอดีตไม่มีการบรรยายไว้อย่างชัดเจนเพียงพอ จึงสมควรแบ่ง classification ออกเป็นแบบ

1. Para-hypothalamus หมายถึง hypothalamic hamartoma นั้นเกาะติดกับพื้นของ third ventricle ผ่านทางก้านหรือฐานที่ กว้างหรือสั้น โดยไม่กดเบียด ventricle สัมพันธ์กับภาวะหนุ่มสาวก่อนวัย (precocious puberty)
2. Intra-hypothalamus หมายถึง hamartoma ที่อยู่ภายใน hypothalamus และกดเบียด third ventricle และ hypothalamus สัมพันธ์กับภาวะชัก ความพิการทางสติปัญญา และปัญหาด้านพฤติกรรม

ซึ่งการแบ่งแบบนี้มีความสำคัญในการรักษาเนื่องจากภาวะหนุ่มสาวก่อนวัยนั้นสามารถรักษาให้หายขาดได้โดยใช้ฮอร์โมน gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogs ขณะที่ epilepsy จากภาวะนี้นั้นมักจะติดต่อยากันชักและอาจจำเป็นที่จะรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนออก อาการชักสามารถเกิดขึ้นได้แม้ไม่มีการกดเบียด third ventricle ก็ตาม

### *Classifications based on size and treatment options*

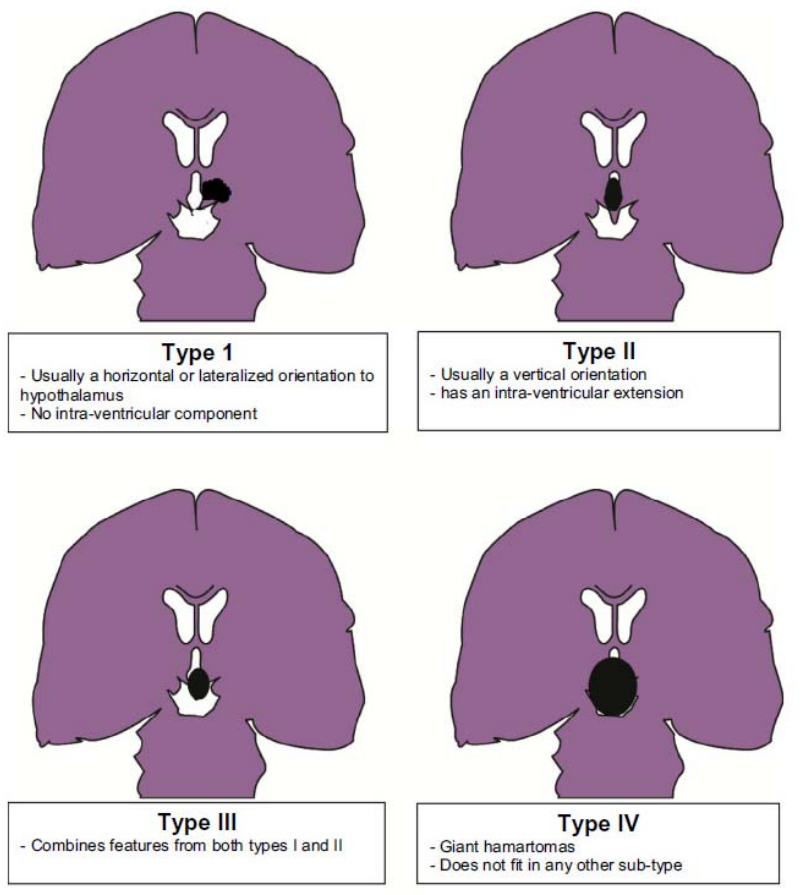
Valdueza และคณะ ได้แบ่งชนิดของ hypothalamic hamartoma โดยพิจารณาจาก ขนาด ตำแหน่ง (tuber cinereum, mamillary bodies) การเกาะติด (sessile, pedunculate) และ การกดเบียด hypothalamus



ชนิด Ia และ Ib มีขนาดก้อนเนื้อออกเล็กถึงปานกลางและมีก้าน โดยที่ชนิด Ia นั้นก้านเกาะติดกับ hypothalamus ส่วนชนิด Ib ก้านเกาะติดกับ mammillary bodies ซึ่งทั้ง Ia และ Ib นี้สัมพันธ์กับ ภาวะหนุ่มสาวก่อนวัย

ชนิด II คือมีขนาดก้อนใหญ่กว่า 15 มิลลิเมตรและมีฐานเกาะติดกับ third ventricle และ mammillary bodies โดยแบ่งย่อยออกเป็น IIa และ IIb โดยที่ IIa นั้น hypothalamus จะไม่ถูกกดเบียด ขณะที่ IIb มีการกดเบียด third ventricle และมักสัมพันธ์กับ gelastic seizure และภาวะสติปัญญาผิดปกติ ซึ่งมักต้องได้รับการผ่าตัด

Delalande และ Fohlen ได้แบ่ง hypothalamic hamartoma ออกเป็น 4 ชนิด (รูปที่ 1) เพื่อให้เหมาะกับการผ่าตัด โดย ชนิด I hamartoma วางตัวตามแนวอนติตไปกับ hypothalamus และสามารถผ่าตัดผ่าน pterion ได้ ชนิด II hamartoma ติดกับด้านข้างของ hypothalamus และอยู่ใน ventricle ซึ่งสามารถผ่าตัดโดยการส่องกล้องได้ ชนิด III เป็นชนิดที่มีทั้ง I และ II ซึ่งสามารถผ่าตัดโดยการส่องกล้องและเข้าผ่าน pterion ชนิด IV เป็น hamartoma ขนาดใหญ่ที่ไม่มีการผ่าตัดที่จำเพาะแบบได้



รูปที่ 1

การรักษาด้วยฮอร์โมน GnRH และสามารถรักษาด้วยวิธี Gamma knife หรือ ผ่าตัดได้ ชนิด VI ก้อนมีขนาดใหญ่ที่ต้องรักษาโดยการเปิดผ่ากะโหลกและอาจตามด้วยวิธี Gamma knife

การแบ่งของ Regis และคณะ ได้แบ่ง hypothalamic hamartoma เป็น 6 ชนิด ชนิด I คือ อยู่ใน hypothalamus (intrahypothalamus) และ II อยู่ใน ventricle (intraventricular) ซึ่งทั้งสองชนิดนี้สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดโดยวิธี Gamma-knife ซึ่งการรักษาโดยวิธีส่องกล้องและผ่านทาง callosum นั้นเต็มไปด้วยภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ชนิด III พยาธิสภาพอยู่ที่พื้นของ ventricle สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดโดยวิธี gamma knife เช่นกัน ชนิด IV ก้อนที่มีฐานอยู่บริเวณ interpeduncular fossa สามารถผ่าตัดโดยการเปิดกะโหลกและตามด้วยวิธี gamma knife ชนิด V ก้อนติดอยู่ที่ hypothalamus ผ่านส่วนของ stalk ให้

คณะผู้เขียนเองนั้นมักใช้การแบ่งของ Delalande และ Fohlen และ Regis เนื่องจากการแบ่งเหล่านี้มีแผนการรักษา ซึ่งได้มาจากทีมผู้เชี่ยวชาญทั้ง epileptologist และ ประสาทศัลยแพทย์

## การรักษา

### การรักษาด้วยยากันชักและฮอร์โมน GnRH

การรักษาด้วยยากันชักมักจะไม่ประสบความสำเร็จ อาการชักแบบ gelastic seizure มักจะติดต่อยากันชัก แม้จะมีการศึกษาที่พบผลสัมฤทธิ์ของยากันชักบางตัวที่ดีเช่น carbamazepine และ clonazepam ก็ตาม มีรายงานบ่งถึงประสิทธิภาพของฮอร์โมน GnRH ในการรักษาภาวะหนุ่มสาวก่อนวัยและภาวะชัก การศึกษาแรกที่ตีพิมพ์ เป็นการศึกษาในเด็ก 10 คนโดยใช้ GnRH analogs (lutinizing hormone-releasing hormone) พบว่าได้ผลดีในเด็ก 9 คน นอกจากนี้มีการศึกษาในเด็กอายุ 1 ปีที่มีภาวะหนุ่มสาวก่อนวัยและมี hypothalamic hamartoma ด้วย long-acting hormone-releasing hormone-analog leuprolide acetate depot พบว่ามีขนาดของก้อนเล็กลง และมีรายงานผู้ป่วย 2 รายที่มีภาวะหนุ่มสาวก่อนวัยและชักชนิด gelastic seizure เมื่อให้การรักษามีอาการชักหายไปและสามารถหยุดภาวะหนุ่มสาวก่อนวัยได้ ถึงแม้ว่ายังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่คาดว่า GnRH ออกฤทธิ์ผ่านการปรับเปลี่ยนสารสื่อประสาท และ/หรือ ยับยั้งผลของฮอร์โมนเอสโตรเจน

Negaki และคณะ ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 2 ราย ที่รักษาโดยการให้ฮอร์โมนร่วมกับการผ่าตัด ผลปรากฏว่าสามารถหยุดภาวะหนุ่มสาวก่อนวัยได้ และยังทำให้สติปัญญาดีขึ้น จึงแสดงให้เห็นว่า hypothalamic hamartoma นั้นเป็นภาวะกลุ่มอาการผิดปกติของสมองที่สามารถรักษาให้ดีขึ้นได้ (reversible epileptic encephalopathy) มีรายงานผลข้างเคียงจาก GnRH ได้แก่การเกิดขึ้นใหม่ของอาการชักระหว่างการรักษา (ซึ่งต่างจากรายงานอื่นที่บอกว่าสามารถรักษาภาวะชักได้) ภาวะอ้วนรุนแรง (morbid obesity) ประจำเดือนมาน้อย (oligomenorrhea) ภาวะซึมเศร้าอย่างรุนแรง (severe depression) และอารมณ์แปรปรวน (emotional lability) เป็นต้น ถ้าการรักษาด้วยฮอร์โมนไม่สามารถควบคุมภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยได้ การผ่าตัดอาจช่วยในการรักษาขั้นถัดไป

### การรักษาด้วยอาหาร Ketogenic diet

มีรายงานครั้งแรก จาก Palmieri และคณะ ได้มีการใช้อาหารสูตรคีโตเจนิคในผู้ป่วยเด็กอายุ 12 ปีที่เป็น hypothalamic hamartoma และได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดไปแล้ว แต่อาการชักยังมีอยู่ โดยหลังให้ ketogenic diet พบว่าอาการดีขึ้นบ้าง มีการรวบรวมผู้ป่วย hypothalamic hamartoma 6 คน พบว่า 4 คนมีอาการชักลดลงอย่างน้อย ร้อยละ 50 ส่วนอีก 2 คนมีพัฒนาการในโรงเรียนดีขึ้น มีการศึกษาโดยนำ micro-electrode ไปบันทึกจากเซลล์ประสาทจากก้อน hamartoma ที่ตัดออกพบว่าการลดลงของอัตราการสร้างกระแสไฟฟ้า (firing rate) ในสมองของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาโดยอาหาร ketogenic diet นี้มาก่อนทำการศึกษา 5 ใน 7 คน จากการค้นพบนี้เป็นข้อสนับสนุนว่าอาหารสูตรคีโตเจนิคสามารถนำมารักษาอาการชักจาก hypothalamic hamartoma ได้

## การรักษาโดยการผ่าตัด (surgical interventions)

การผ่าตัดรักษา hypothalamic hamartoma ครั้งแรกเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 1960 วิธีการผ่าตัดนั้นมีหลากหลายขึ้นอยู่กับฐานของก้อนกับโครงสร้างโดยรอบและขนาดของก้อน หากกล่าวโดยทั่วไปสำหรับวิธีของการผ่าตัด สามารถแบ่งออกเป็นเทคนิคจากบนลงล่าง (top-down scheme) สำหรับรอยโรคที่อยู่ใน hypothalamus (intrahypothalamic lesions) กระทำโดยการส่องกล้อง endoscopic และเทคนิค transcallosal anterior interforneal (TAIF) ส่วนการผ่าตัดอีกเทคนิคคืออีกจากล่างขึ้นบน (bottom-up scheme) สำหรับพยาธิสภาพที่อยู่ด้านข้าง hypothalamus โดยใช้เทคนิคเข้าผ่านทาง orbitozygomatic, pterional, subtemporal, supraorbital หรือ subfrontal lamina terminalis เป้าหมายของการผ่าตัดเพื่อตัดก้อนออกให้ได้ทั้งหมด หรือตัดวงจรการเชื่อมต่อจาก hypothalamus และ mammillary bodies ซึ่งการผ่าตัดเอาก้อนออกหมดนั้นอาจเป็นไปได้ยาก กรณีก้อนมีขนาดใหญ่ และในความเป็นจริงการตัดเอาก้อนออกเพียงบางส่วนอาจเพียงพอต่อการคุมไม่ให้เกิดอาการชักได้ ซึ่งทำให้การผ่าตัดเพื่อตัดวงจรการเชื่อมต่ออาจมีความสำคัญต่อการคุมชักมากกว่าตัดก้อนออกหมด การเชื่อมต่อของ mammillothalamic tract, anterior thalamic nucleus และ anterior cingulate gyrus สัมพันธ์กับการหัวเราะในคนปกติและการชักชนิดหัวเราะ (gelastic seizure) ดังนั้นบริเวณดังกล่าวจึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการผ่าตัด

การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ (open surgical interventions) มีหลายวิธีได้แก่ TAIF approach, pterional approach, orbitozygomatic approach, translaminar terminalis approach และอาจมีการทำ minimally invasive endoscopic surgery โดยเฉพาะสำหรับก้อนที่มี intraventricular component และติดกับ hypothalamus มีขนาดน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร และสามารถเห็นได้ผ่าน endoscopy โดยห่างอย่างน้อย 6 มิลลิเมตร จากผนังของ third ventricle และนอกจากนี้อาจมีการรักษาด้วย Vagus nerve stimulation ในกลุ่มที่เป็น poor surgical candidate ส่วนวิธี stereotactic radiosurgery เป็น less invasive สำหรับกลุ่มที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ ได้แก่ gamma-knife surgery, interstitial radiosurgery, linear accelerator stereotactic radiosurgery, stereotactic radio-frequency thermocoagulation (SRT), stereotactic laser ablation (SLA) เป็นต้น

## ความคิดเห็นเกี่ยวกับภาวะกลุ่มอาการผิดปกติของสมอง ที่เกิดจากการชัก (epileptic encephalopathy) ที่เกิดจาก hypothalamic hamartoma

Hypothalamic hamartoma เป็นกลุ่มอาการผิดปกติของสมองที่เกิดจากการชัก ส่งผลให้เกิดการถดถอยด้านสติปัญญาและพฤติกรรม การศึกษาพบว่ากลไกของการชักนั้นเกี่ยวข้องกับตัวรับสัญญาณ AMPA ผ่านทางแคลเซียม Hypothalamic hamartoma ต่างจากภาวะผิดปกติของสมองที่เกิดจากการชักอื่นๆ เนื่องจากสามารถมีแนวโน้มที่รักษาให้หายขาดได้ถ้าผ่าตัดออกหมดแต่เนิ่นๆ หลายการศึกษารายงานถึงผลการรักษาที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งในแง่สติปัญญาการใช้ชีวิตและระดับสติปัญญาในผู้ป่วยหลังจากผ่าตัด ซึ่งไม่ได้จำกัดรูปแบบของการผ่าตัด หรือการรักษาด้วยฮอร์โมน GnRH มีรายงานของ Ng และคณะ ที่ทำการผ่าตัดผู้ป่วย hypothalamic hamartoma 4 คนด้วยข้อบ่งชี้ทางด้านจิตเวชอย่างรุนแรง หลังผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยมีปัญหาด้านจิตเวชดีขึ้นอย่างชัดเจน ดังนั้นการผ่าตัดในระยะแรกๆจึงมีความสำคัญเพื่อ

เพิ่มโอกาสความสำเร็จของการรักษามากขึ้น ผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานหรือช่วยเหลือตัวเองได้จำกัดจะได้ประโยชน์ด้านสติปัญญาและพฤติกรรมจากการรักษา อย่างไรก็ตามปัญหาด้านความจำอาจไม่ดีขึ้นในผู้ป่วยบางราย พบได้ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการผ่าตัดเปิดกะโหลกมากกว่าการผ่าตัดแบบส่องกล้องและผ่าตัดโดยใช้รังสี

## สรุป

การรักษาโรคลมชักที่เกิดจาก hypothalamic hamartoma มีการพัฒนาไปเป็นอย่างมาก เทคนิคการผ่าตัดมีความก้าวหน้ามากขึ้นพร้อมกับการใช้ระบบนำวิถี (stereotaxy) และการผ่าตัดแบบแผลเล็ก (minimally invasive techniques) ซึ่งเทคนิคเหล่านี้เป็นทางเลือกที่ดีที่จะคุมอาการชัก ความก้าวหน้าทางภาพถ่ายรังสีสนามแม่เหล็กของสมองทำให้เห็นความละเอียดของรอยโรคเพื่อวางแผนการรักษาได้ดีขึ้น การผ่าตัดแบบเปิดกะโหลกได้ผลดีใน hypothalamic hamartoma ชนิดที่ I และ III ตามการแบ่งของ Delalande และ Fohlen ขณะที่การผ่าตัดโดยการส่องกล้องได้ผลดีใน hypothalamic hamartoma ชนิดที่ II กรณีที่การผ่าตัดลำบากหรือมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนมาก โดยเฉพาะ hypothalamic hamartoma ชนิดที่ IV การผ่าตัดโดยใช้รังสี (radiosurgery) ก็เป็นทางเลือกที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ การใช้ stereotactic laser ablation มีการนำมาใช้มากขึ้นในทุกชนิดของ hypothalamic hamartoma

ในแต่ละวิธีการรักษาอาจส่งผลข้างเคียงที่รุนแรงได้เช่น หลอดเลือดสมอง ภาวะผิดปกติของต่อมไร้ท่อ ความจำลดลง และเส้นประสาทสมองได้รับบาดเจ็บ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกันไป ปัจจุบันยังคงเป็นที่ถกเถียงกันในเรื่องการผ่าตัดว่าการผ่าตัดเอาก้อนออกหมดหรือการผ่าตัดแค่ตัดวงจรไม่ให้เชื่อมกันนั้นแบบใดที่ควรเป็นเป้าหมายในการรักษา ปัจจัยที่บ่งบอกว่าจะสามารถหยุดอาการชักได้ได้แก่ การวินิจฉัยในช่วงแรกของอาการ ก้อนมีขนาดเล็ก ผู้ป่วยอายุน้อย ระยะเวลาเป็นโรคลมชักไม่นานและสามารถผ่าตัดก้อนออกได้หมด นอกเหนือจากการคุมอาการชักได้ดีแล้ว ผลที่ตามมาคือภาวะสติปัญญาและปัญหาด้านพฤติกรรมดีขึ้น ดังนั้น hypothalamic hamartoma จึงเป็นภาวะกลุ่มอาการผิดปกติของสมองที่เกิดจากการชักที่สามารถรักษาให้กลับมาดีขึ้นได้

## ZOOMit, newly discover of MRI lesions

พ.ญ.กาญจนา อันวงศ์

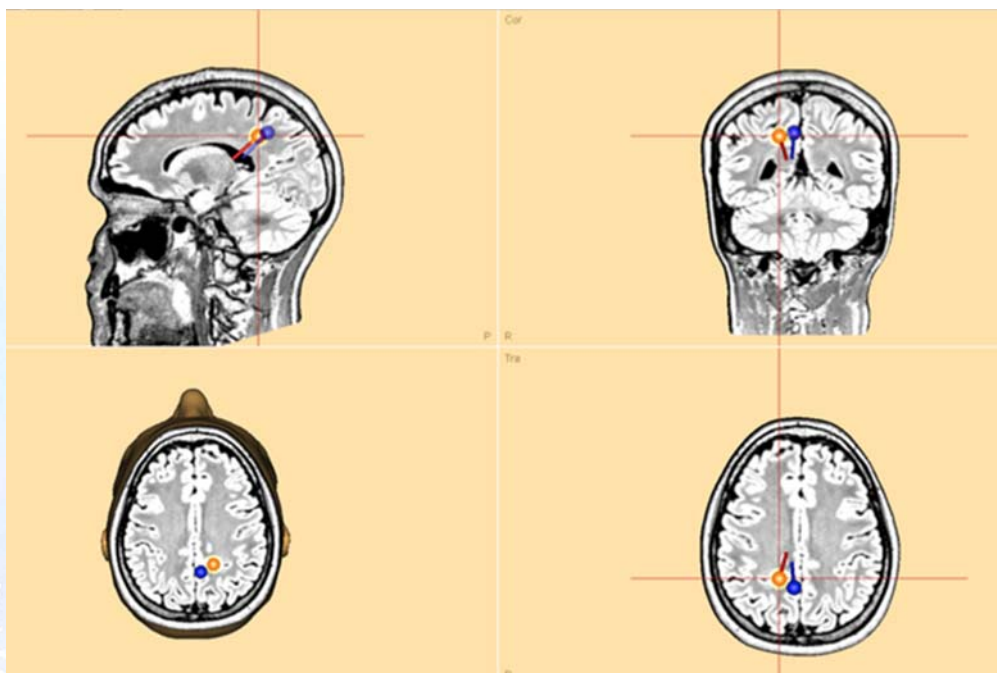
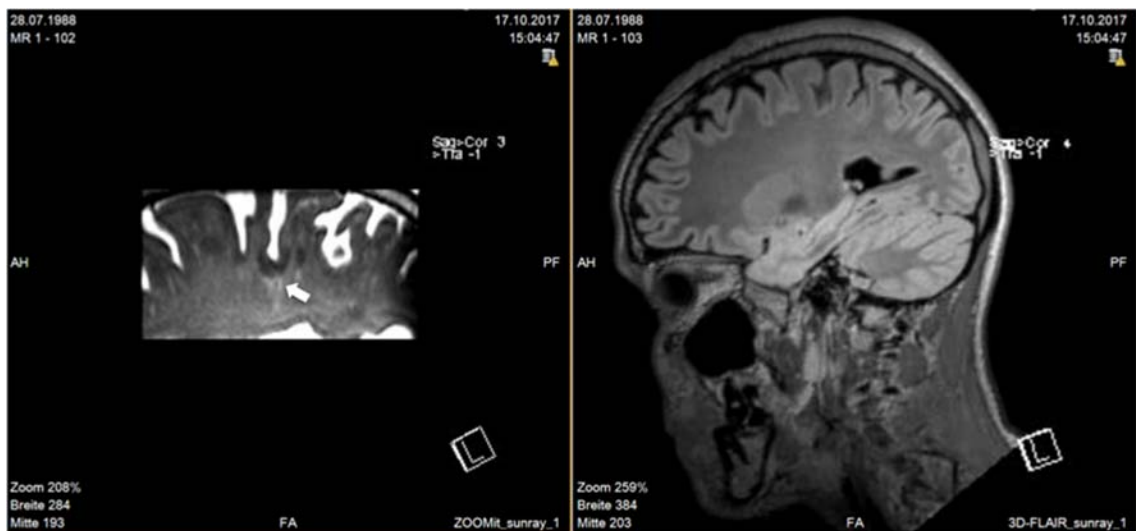
University Medical Center Knappschafts-Krankenhaus Bochum  
Bochum, Germany

เป็นกรณีที่เจอกันได้บ่อยๆ สำหรับผู้ป่วยโรคลมชักที่เป็น good candidate ในการทำ epilepsy surgery ที่ข้อมูลด้าน presurgical ไม่ว่าจะเป็น semiology, interictal และ ictal findings รวมทั้งความผิดปกติด้าน neurology และ neuropsychology สอดคล้องกันไปทุกประการ (highly concordant) แต่ก็ยังหารอยโรคหรือ lesion ต้นเหตุของโรคลมชักไม่เจอ แม้ว่าจากข้อมูล presurgical จะบ่งชี้ว่ารอยโรคน่าจะอยู่ตรง gyrus นั้นๆ และทำ MRI ที่เทคนิคละเอียด (3 tesla, thin slice 1 mm) ก็ยังไม่สามารถหารอยโรคเจอ ผู้ป่วยบางรายอาจมี source analysis ของ interictal discharges ช่วยเพิ่มข้อมูล หรือมีการใช้ postprocessing programs ที่หลายช่วยเช่น VBM หรือ MAP แต่หลายครั้งก็ยังไม่มีความคืบหน้า ในบางรายที่ไม่มีปัญหาด้านสรีรฐานะก็ใส่ intracranial electrodes แต่อย่างไรก็ตาม intracranial electrodes อาจมี sampling bias อยู่ ถ้าไม่มี lesion ช่วยชี้ทาง บางครั้งก็ตัดสินใจว่าจะต้องผ่าตัดสมองออกมากน้อยเพียงไร กรณีที่ (โซคร้ายซ้ำสอง) ictal EEG ไป localized ที่ functional area ก็จะเป็นปัญหา ด้วยเหตุที่ lesion ที่เป็นที่น่าสนใจจะอยู่ที่บริเวณไหนของ MRI นั้น ในหลายบริษัทก็พยายามพัฒนา sequence ที่ดีเพิ่มมากขึ้น ที่จะกล่าวถึงในบทความนี้คือ ZOOMit (น่าจะมาจาก zoom it ?) ซึ่งนับว่าเป็น sequence ที่ยังใหม่มากในวงการ epilepsy แต่เริ่มมีการนำมาใช้ในทางคลินิกในการตรวจวินิจฉัยในอวัยวะต่างๆ เช่น brain, prostate, pancreas, spine และ joints อยู่บ้างแล้วพอสมควร เนื่องจากผู้เขียนมีประสบการณ์พบเห็นผู้ป่วยบางรายที่ทำ ZOOMit แล้วเห็น lesion อย่างสวยงามเลยอยากนำมาเล่าสู่กันฟัง

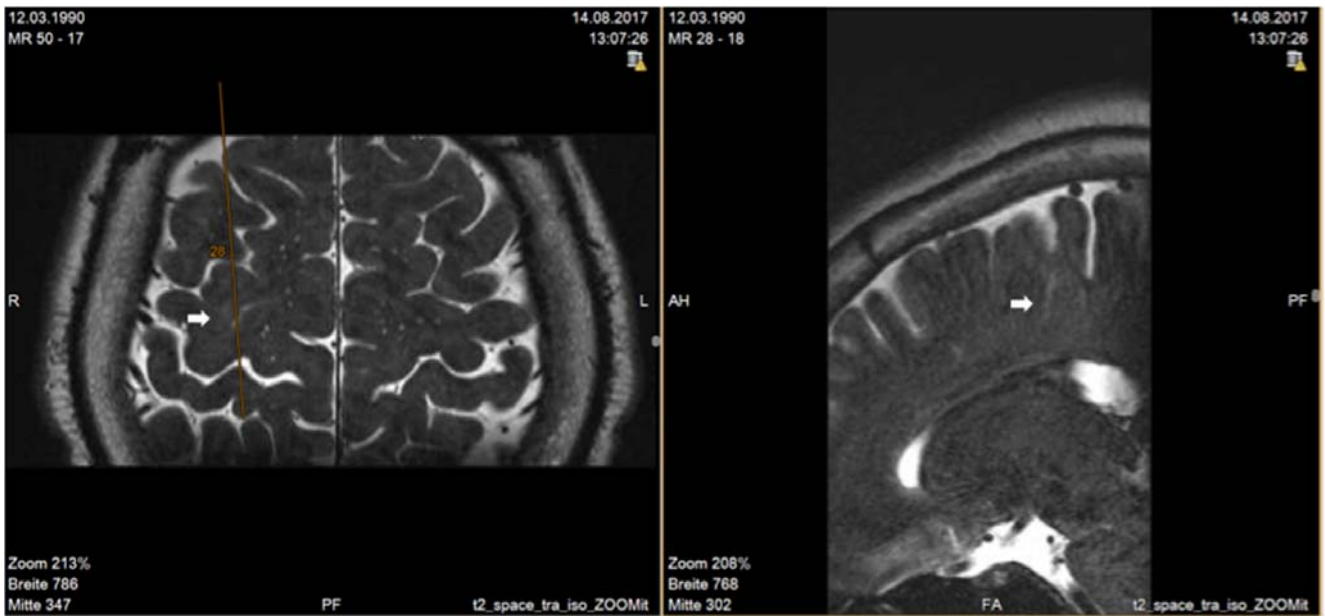
ZOOMit หรือ Synco ZOOMit เป็น zoom function ใน MRI ที่เกิดจากการพัฒนาของเทคโนโลยี Tim TX Trueshape ซึ่งจะให้ภาพ MRI ที่มีคุณภาพสูง, distortion และ blurring น้อย, motion และ flow artifacts น้อย รวมทั้งใช้เวลาในการทำน้อยกว่า มีรายงานผู้ป่วย 3 จาก 7 รายที่ใช้ ZOOMit parallel transmit T2 sequence isotropic 0.5 mm voxels, 3 Tesla MRI Scanner (Prisma, Siemens, Erlangen, Germany) ในการหา FCD IIB และขอบเขตในการรักษาด้วย stereotactic radiofrequency thermocoagulation (RFTC) (Wellmer et al. 2016) เนื่องจาก standard MRI protocol ให้ข้อมูลไม่เพียงพอ แม้ว่า surgical outcome ตาม Engel classification ของทั้งสามรายนี้จะไม่ดีนัก คือ 3, 4, 1b ตามลำดับ รายแรก อาการชักดีขึ้นจากชักแบบ hypermotor seizure เหลือ dystonic ของแขนขาข้างเดียว หลังจากหยุดชักไป 22 เดือน แต่ผู้วิจัยคาดว่าเป็นจาก incomplete coagulation รายที่สอง ขนาดของ FCD ถูกประเมินผิดพลาดแต่ postoperative ZOOMit ช่วยให้เห็นขอบเขตที่กว้างขวางของ FCD กว่าที่เห็นใน standard MRI (1 mm) ภายหลังการทำ open resection ขณะนี้ผู้ป่วยหยุดชัก (Engel 1a) มามากกว่า 12 เดือน รายสุดท้าย 12 เดือนหลัง RFTC ตรวจพบ subclinical seizure และ frequent spikes รอบๆ บริเวณที่ทำ RFTC ภายหลัง

ตรวจดู preoperative ZOOMit อีกครั้งพบยังมี dysplastic tissue ที่ยื่นไป crown of gyrus ตรงกับตำแหน่งที่มี frequent spikes ที่ยังคงเหลืออยู่ไม่ได้ coagulate รายงานนี้แสดงให้เห็นว่า ZOOMit มี sensitivity ที่สูงกว่า standard protocol ในการค้นหา small lesion อย่าง FCD และขอบเขตของมัน รายงานการใช้ ZOOMit ร่วมกับ source analysis ของ EEG และ MEG ในลักษณะ multimodal approach ก็มีให้เห็นอยู่บ้าง (Aydin Ü, et al. 2016) ต่อไปจะเป็น ตัวอย่างผู้ป่วยจากประสบการณ์ผู้เขียน

**ตัวอย่างที่ 1** ผู้ป่วยหญิงอายุ 29 ปี มาด้วยอาการเหม็นบ๊วยๆ ที่ข้อศอกซ้ายลามไปไหล่ ตามด้วยกระตุกแขนข้าง ซ้าย นาน 10-20 วินาที เป็นวันละ 8-10 ครั้งต่อวัน ส่วนมากในตอนกลางวัน EEG พบ small interictal spikes และ ictal activities ที่ right centro-parietal ตรวจ standard protocol MRI ไม่พบ lesion (รูปบนขวา, flair) เทียบกับ ZOOMit (รูปบนซ้าย: lesion ตามลูกศร) พบ hypersignal intensity lesion ที่ก้นของ postcentral gyrus ติดกันมี hyposignal tract ต่อยาวลงมายัง ventricle สงสัย FCD ซึ่งสอดคล้องกับผล source analysis ของ interictal spikes (รูปล่าง)



**ตัวอย่างที่ 2** ผู้ป่วยชายอายุ 28 ปี มาด้วยอาการเกร็งแขนซ้ายร่วมกับอาการเหมึ่บนาน 1 นาที เป็น 3-4 ครั้งต่อวัน ส่วนมากในตอนนอนหลับ ตรวจ EEG ไม่พบทั้ง interictal และ ictal epileptiform activities ตรวจ standard MRI ผลปกติ source analysis ไม่สามารถทำได้เนื่องจากตรวจไม่พบ interictal activities MRI T2-ZOOMit พบ extra sulcus ที่มี grey-white blurring อยู่หน้าต่อ motor cortex (hand knob) (รูปซ้าย: lesion ตามลูกศร) พบ hyposignal streak ยาวจากก้นของ sulcus ที่สงสัยผิดปกติ ลงมาเกือบจรด ventricle (รูปขวา: ลูกศร)



ทั้งหมดก็เป็นข้อมูลของ ZOOMit เท่าที่มีในปัจจุบัน ต้องรอดูกันต่อไปว่าในอนาคตจะมีหลักฐานสนับสนุนการใช้ ZOOMit ในการค้นหา epileptogenic lesion เพิ่มขึ้นมากน้อยเพียงไร ผู้ป่วยที่เป็น nonlesional epilepsy อาจถูกเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น lesional epilepsy กันได้ในภายหลัง

**หมายเหตุ** ผู้เขียนและครอบครัวไม่ได้มีผลประโยชน์หรือเป็นส่วนร่วมกับบริษัทผลิตเครื่อง MRI

## Reference

1. <https://www.healthcare.siemens.de/magnetic-resonance-imaging/options-and-upgrades/clinical-applications/syngo-zoomit>
2. Wellmer J, Parpaley Y, Rampp S, Popkirov S, Kugeld H, Aydin Ü, Wolters CH, von Lehe M, Voges J. Lesion guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for palliative, in selected cases curative epilepsy surgery. *Epilepsy Research*. 2016; 121:39–46.
3. Aydin Ü, Rampp S, Wollbrink A, Kugel H, Cho J-, Knösche TR, Grova C, Wellmer J, Wolters CH. Zoomed MRI Guided by Combined EEG/MEG Source Analysis: A Multimodal Approach for Optimizing Presurgical Epilepsy Work-up and its Application in a Multifocal Epilepsy Patient Case Study. *Brain Topogr*. 2017;30(4):417-433.







## Highlight from International Conference (I)

พ.ญ.กมลวรรณ กัตัญญวงศ์  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

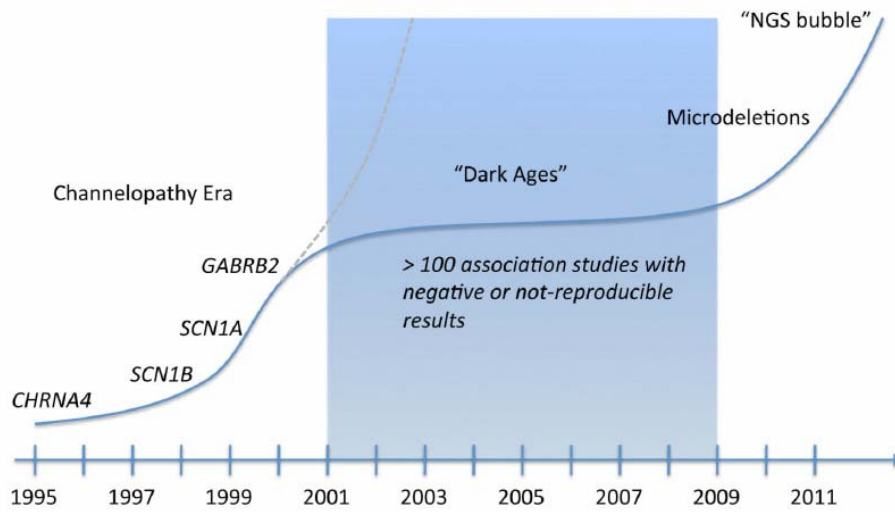
ในช่วงปลายปี พ.ศ. 2560 การประชุมเกี่ยวกับโรคลมชักที่สำคัญงานหนึ่งคือ 62nd Annual meeting of American Epilepsy Society ซึ่งจัดขึ้นระหว่างวันที่ 1-5 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ณ กรุง Washington, D.C. หัวข้อการประชุมในครั้งนี้มีหลายเรื่องที่น่าสนใจ แต่สำหรับตัวผู้สรุปสาระของการประชุมในครั้งนี้ขอเลือกบทความที่ตัวเองให้ความสนใจ นั่นคือเรื่องที่เกี่ยวข้องกับ genetic in epilepsy ซึ่งในระยะหลังจะเห็นว่าเป็นเรื่องพันธุศาสตร์หรือ genetic นั้นเข้ามามีบทบาทในทุกแขนงของการแพทย์ และคงต้องทำใจยอมรับว่าแม้ประเทศไทยสามารถเริ่มทำการตรวจเกี่ยวกับเรื่อง genetic ได้บ้างแต่ก็ยังไม่ครอบคลุมในระดับงานบริการผู้ป่วย ความรู้พื้นฐานบางอย่างจากเรื่องพันธุศาสตร์อาจจะต้องเพิ่มมากขึ้นในระดับการเรียนการสอนของแพทย์ในประเทศไทยและควรเน้นเริ่มตั้งแต่ในระดับนักศึกษาแพทย์ เพื่อรองรับข้อมูลความรู้ที่จะหลั่งไหลเข้ามามากขึ้นในอนาคต เพื่อให้บทความของการสรุปการประชุมในครั้งนี้มีความสมบูรณ์มากขึ้น ผู้สรุปบทความได้เพิ่มรายละเอียดบางประการจากข้อมูลบทความวารสารทางการแพทย์

### I. Genetic testing in epilepsy: When, What and Why โดยวิทยากร Prof. Sameer Zuberi

การส่งตรวจ Genetic for epilepsy จากในอดีตจนถึงปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงไปตามลำดับ เริ่มในช่วงแรกๆ จะเป็นยุคของ channelopathy CHRNA4 เป็นยีนตัวแรกที่มีการค้นพบที่เกี่ยวข้องกับ ADNFLE (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) ต่อมา มีการค้นพบความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ sodium channel หรือ GABA receptor และจะมีอยู่บางช่วงเวลาที่มีมีการศึกษาด้าน genetic เพิ่มเติมแต่ผลออกมาในรูปแบบ negative ในปัจจุบัน การส่งตรวจทาง genetic test for epilepsy เป็นยุคของ next generation sequence ดังแสดงใน รูปที่ 1 (*Curr Opin Neurol.* 2013 April; 26(2): 179–185)

การส่งตรวจเพิ่มเติมเกี่ยวกับ genetic test for epilepsy ในปัจจุบันสามารถตรวจได้หลายรูปแบบและมีข้อบ่งชี้แตกต่างกันบ้าง ดังสรุปได้ดังนี้

รูปที่ 1



1. ส่งตรวจ chromosome study ในแบบพื้นฐานที่เราทำกันมา ซึ่งการตรวจ chromosome แบบนี้ถือเป็นการตรวจ karyotype ที่ต้องอาศัยความชำนาญของผู้แปลผลและใช้วิธีการมองผ่านกล้องจุลทรรศน์ การตรวจ karyotype ยังพอมีบทบาทอยู่บ้างแม้จะเป็นเทคนิคการตรวจขั้นพื้นฐาน การตรวจชนิดนี้เป็นการมองหาความผิดปกติในแง่ของจำนวน ขนาดและตำแหน่ง โครโมซอมที่อาจตรวจพบความผิดปกติด้านพันธุศาสตร์ด้วยเทคนิคนี้ได้แก่ ring chromosome 20 ซึ่งโครโมซอมชนิดนี้จะมีลักษณะ refractory epilepsy ซึ่งจะเป็น focal seizure type ในบางครั้งอาจมี status epilepticus ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการชักได้ทั้งขณะตื่นและหลับ มีปัญหาด้านพัฒนาการและสติปัญญา ผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีลักษณะของ dysmorphic facies ความผิดปกติ ring chromosome 20 นี้มักจะเป็น mosaics มากกว่า non-mosaics pattern ในแง่ onset ของโรคลมชักมักจะเป็นไปตามร้อยละของ ring chromosome ที่ปะปนใน mosaics pattern

ส่วนการตรวจอีกชนิดซึ่งถือเป็นการตรวจ karyotype เช่นกันแต่ใช้ high resolution technique ซึ่งเรียกว่า extended banding chromosome studies ซึ่งด้วยเทคนิคนี้จะต้องมีการเตรียม chromosome ก่อนการตรวจเป็นระยะเวลาที่นานกว่าแต่จะสามารถทำให้เห็นความผิดปกติเล็กๆที่ไม่สามารถเห็นได้จากการตรวจแบบ routine chromosome analysis

นอกจากนั้นยังมีการตรวจที่เรียกว่า Fluorescence in situ hybridization (FISH) ซึ่งเป็นการตรวจแบบ molecular cytogenetic technique ใช้ florescent probes จับความผิดปกติของ chromosome ว่ามี specific segment of DNA ที่สนใจอยู่หรือไม่ ซึ่งการตรวจจะสามารถพบความผิดปกติทั้งในส่วนแบบขาดหรือเกิน

2. Chromosomal microarray analysis (CMA, array CGH, SNP array) การตรวจชนิดนี้เป็นการหาความผิดปกติ microdeletions หรือ duplications ที่ไม่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจ karyotype ทั้งในแบบปกติหรือแบบ high resolution หรือแม้กระทั่งความผิดปกติแบบ small change ที่ FISH ไม่สามารถตรวจพบได้ CMA จะสามารถตรวจพบ copy number variations (CNVs) ได้แต่ CNVs ในบางกรณีถือว่าเป็นกลุ่ม benign ในบางครั้งพบว่าผลการตรวจ CMA จะมีปัญหาในการแปลผลเพราะแม้จะพบเป็น pathology แต่ไม่เป็น definitive อย่างไรก็ตามการตรวจพิเศษชนิดนี้จะมีประโยชน์ทั้งในผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า, ผู้ป่วยกลุ่มลมชัก, multiple malformation, no obvious syndrome CMA อาจไม่สามารถชี้ค point mutation, individual mutation, tiny duplication/deletion หากผู้ป่วยมีปัญหาเด่นในแง่ของด้านพัฒนาการ yield of CMA จะสูง แต่ถ้าผู้ป่วยเป็นโรคลมชัก yield of CMA ที่ได้คำตอบจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5

3. Single gene sequencing การส่งตรวจชนิดนี้นั้นมีความเฉพาะเจาะจง ต้องสงสัยเบื้องต้นจากอาการทางคลินิกมาก่อนว่านึกถึงโรคพันธุกรรมชนิดไหน เนื่องจากการส่งตรวจชนิดนี้หากผลเป็นลบนั้นหมายถึงไม่ใช่โรคที่แพทย์สงสัยแต่ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยไม่ได้มีปัญหาทางพันธุกรรมแต่อย่างใด ตัวอย่างของกลุ่มโรคที่สามารถตรวจจาก single gene sequencing ได้นั้นได้แก่กลุ่มผู้ป่วยโรคลมชัก เช่น SCN1A ใน Dravet syndrome, PCDH19, KCNQ2, กลุ่ม metabolic disorders เช่น Glut1 deficiency (SLC2A1), B6 dependency, กลุ่ม progressive disorders with epilepsy เช่น neuronal ceroid lipofuscinoses, Lafora disease, POLG-related disorder

#### 4. Whole exome sequencing (WES)

ปกติ exomes นั้นถือเป็นสัดส่วนร้อยละ 2 ของ DNA ทั้งหมดของเรา การตรวจ WES จะตรวจเฉพาะบริเวณที่เป็น coding regions (ส่วนที่สร้างโปรตีน) และ adjacent regions จะมีประมาณ 4,000 ยีนที่อาจตรวจได้จาก WES แต่มีอีกกว่า 20,000 ยีนที่ไม่สามารถตรวจได้จากเทคนิคนี้ การตรวจ WES นั้นจะทำในกรณีสงสัย genetic disorder จาก phenotype, มีสมาชิกหลายคนในครอบครัวเดียวกันที่ผิดปกติหรือมีประวัติแต่งงานในเครือญาติ มักจะเลือกการตรวจแบบ WES เมื่อ genetic test หรือ metabolic test อื่นๆไม่พบความผิดปกติ การแปลผล WES มีความสำคัญที่ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญและใช้เวลานานในการแปลผล โดยทั่วไป yield ของ WES ในผู้ป่วยโรคลมชักจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 35

ในรายละเอียดเชิงลึกเกี่ยวกับความผิดปกติที่มาจาก exomes นั้น ทาง genetic tests อาจสามารถตรวจได้ทั้งแบบ targeted exomes, clinical exomes และ whole exome sequencing (WES)

5. Whole genome sequencing เป็นการตรวจ human genome ทั้งหมด ปัจจุบันทางการแพทย์ยังมีความรู้ทางการแพทย์ในส่วน non-coding DNA ค่อนข้างจำกัด ดังนั้นข้อบ่งชี้สำหรับการเลือกส่งตรวจชนิด whole genome sequencing ยังไม่ชัดเจน

6. Gene panels ณ ปัจจุบันมีการตรวจหาความผิดปกติหลายยีนพร้อมกันในบริษัทเอกชนโดยใช้เทคนิค next generation sequencing (เหมือน WES) ในแต่ละบริษัทอาจตรวจความผิดปกติได้ 20-70 ยีน กรณีที่ phenotype ของผู้ป่วยไม่ชัดเจน การตรวจ WES จะประหยัดค่าใช้จ่ายได้มากกว่าการส่งตรวจ gene panels นอกจากนั้นหากผู้ป่วยเป็น syndromic แต่เลือกการส่งตรวจเป็น gene panels ก็จะทำให้เสียค่าใช้จ่ายที่มากเกินไปและอาจทำให้การวินิจฉัยล่าช้าด้วยการรอผลการส่งตรวจ หากความผิดปกติที่พบเป็น variants of uncertain significance (VUS) นั้นจะต้องมี clinical interpretation ที่ดีอีกครั้ง โดยทั่วไป gene panels จะมีคำตอบที่สามารถอธิบายสาเหตุของผู้ป่วยได้ร้อยละ 20

เมื่อมีการตรวจเรื่องหาความผิดปกติเกี่ยวกับพันธุกรรม การแปลผลของนักพันธุศาสตร์อาจแบ่ง grade ของสิ่งที่พบเจอขึ้นๆ ตาม classification of variants เช่น

Grade 1 = Benign

Grade 2 = Likely benign

Grade 3 = Uncertain significance (VUS)

Grade 4 = Likely pathogenic

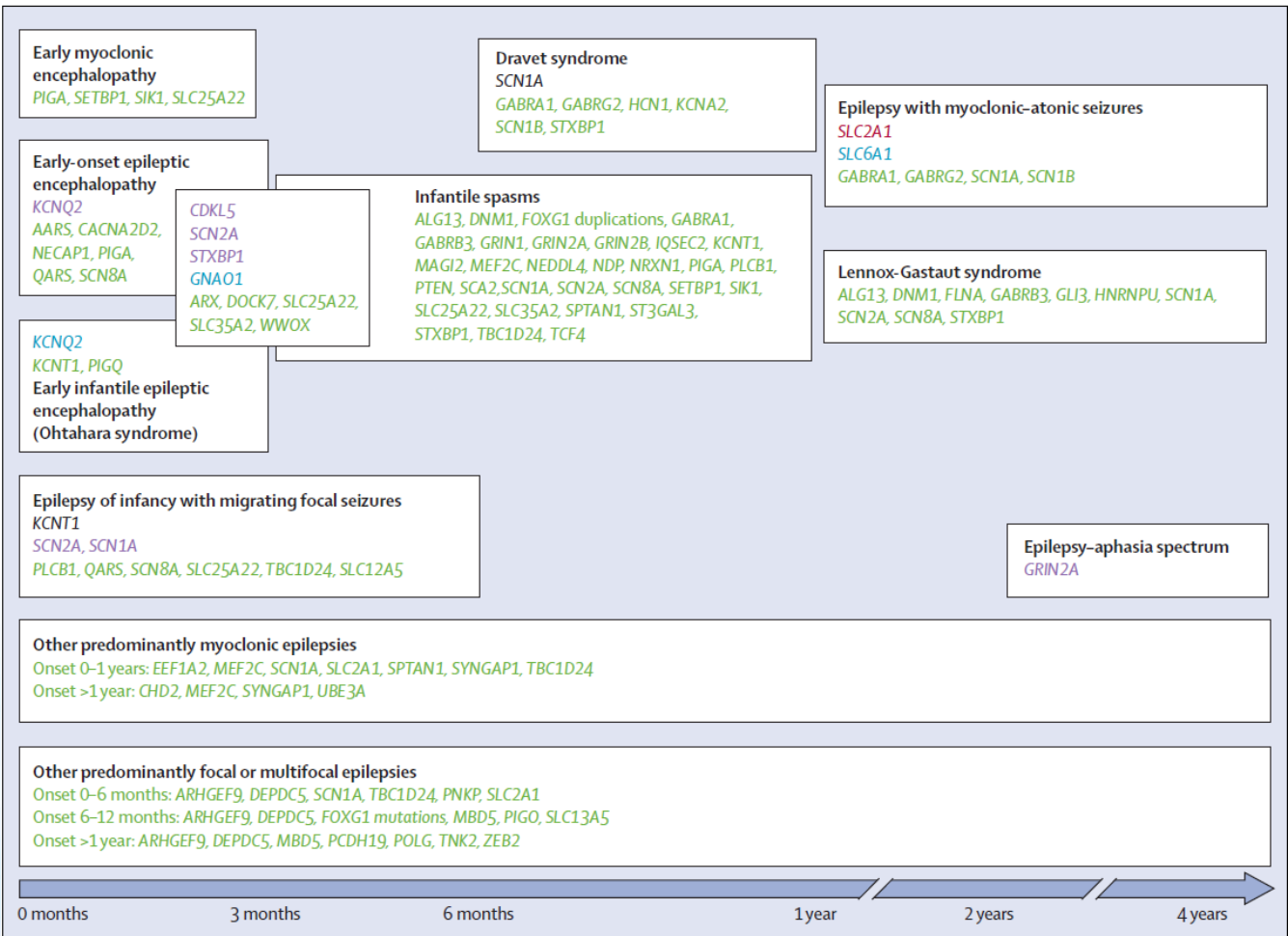
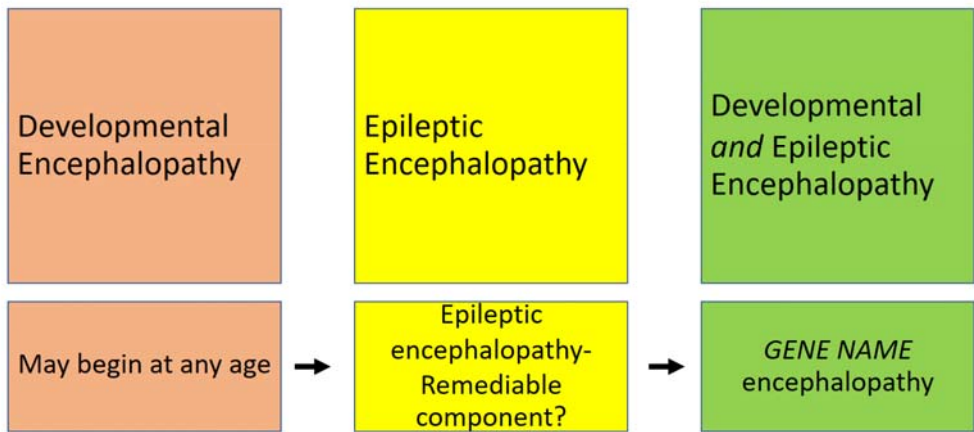
Grade 5 = Pathogenic

## II. Developmental and epileptic encephalopathies โดยวิทยากร *Prof. Ingrid Scheffer*

วิทยากรกล่าวว่า ILAE Classification ปี ค.ศ. 2010 ที่กล่าวว่า epileptic encephalopathy นั้นเป็นที่ทราบกันดีว่า ตัว epileptic activity เอง สามารถทำให้เกิด cognitive และ behavioral impairment ได้นอกเหนือไปจาก underlying pathology ของผู้ป่วยรายนั้นๆเอง ส่วน developmental and epileptic encephalopathy นั้น ตัว development component นั้น independent กับ epileptic encephalopathy โดยปัญหา developmental delay นั้นอาจเกิดขึ้นก่อน seizure onset และผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมี co-morbidities ร่วมด้วยได้เช่น cerebral palsy, autism spectrum disorder, intellectual disability สำหรับ outcome ของผู้ป่วย developmental and epileptic encephalopathy นั้นไม่ค่อยดีนักแม้ว่าจะควบคุมอาการชักของผู้ป่วยได้ ดังนั้นวิทยากรเน้นย้ำว่าการให้การวินิจฉัยผู้ป่วยนั้นขึ้นกับว่าลักษณะของผู้ป่วยเป็นอย่างไรแสดงดังรูปที่ 2 ส่วนตัวอย่างของโรคที่อยู่ในกลุ่มของ developmental and epileptic encephalopathy นั้นแสดงในรูปที่ 3 (Lancet Neurol 2016; 15: 304-16) สิ่งที่สำคัญที่แพทย์ต้องทำความเข้าใจว่า epileptic syndromes นั้นไม่เหมือนกับ genetic disease เพราะในบาง epileptic syndrome นั้นมี self-limited epilepsy วิทยากรได้เสริมในแง่ของ gene และ syndrome ดังนี้

Developmental and epileptic encephalopathy  
Use whichever term is appropriate

รูปที่ 2



รูปที่ 3

- one gene สามารถมีการดำเนินโรคแบบ many syndromes ได้เช่น SCN1A ผู้ป่วยบางรายอาจมีลักษณะแค่กลุ่ม genetic epilepsy with febrile seizure plus แต่บางรายอาจมีอาการเข้ากับกลุ่ม developmental and epileptic encephalopathy (เช่น ใน Dravet syndrome, epilepsy with myoclonic atonic seizure, epilepsy of infancy with migrating focal seizures)

- one syndromes สามารถเกิดจากความผิดปกติได้หลายยีนเช่นใน epileptic syndrome ชนิด epilepsy of infancy with migrating focal seizures นั้นสามารถพบความผิดปกติได้จาก KCNT1, SCN2A, SCN8A, SCN1A, SLC12A5, PLCB1, TBC1D24, QARS เป็นต้น

การที่แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยเพิ่มเติมในแง่ genetic ก็จะมีประโยชน์ในเรื่องการให้รักษาอาการชัก เช่นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ SCN1A อาจต้องหลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม sodium channel blockers แต่หากผู้ป่วยมีความผิดปกติจาก SCN2A, SCN8A โรคมักจะควบคุมได้ดีกว่าจากยาในกลุ่ม sodium channel blockers

โรคในกลุ่ม SCN1A ที่ในขณะนี้แพทย์เริ่มจะคุ้นเคยและรู้จักลักษณะของโรคกันดีขึ้น วิทยากรได้กล่าวเพิ่มเติมในรายละเอียดของ SCN1A อีกดังนี้

- ร้อยละ 80 ที่พบความผิดปกติจากยีนนี้ อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับ Dravet syndrome
- ร้อยละ 10 พบมีลักษณะผู้ป่วยที่เข้าได้กับ genetic epilepsy with febrile seizure plus
- ร้อยละ 5 พบมีลักษณะผู้ป่วยที่เข้าได้กับ epilepsy with myoclonic atonic seizure
- เริ่มพบ SCN1A ที่มีลักษณะของ early infantile epileptic encephalopathy ที่ผู้ป่วยอาจจะเป็นปกติใน 6-16 สัปดาห์แรกของชีวิตแต่หลังจากนั้นจะมีลักษณะ profound delay, non verbal และ non-ambulant อาการชักจะเริ่มที่อายุประมาณ 8-12 สัปดาห์ พบลักษณะอาการชักได้หลายรูปแบบ รวมทั้งอาจมี movement disorder ได้เมื่ออายุ 9 สัปดาห์-20 เดือน

โรคในกลุ่ม SCN2A ที่อาจยังไม่เป็นที่คุ้นเคยนัก วิทยากรได้ให้รายละเอียดเพิ่มเติมที่น่าสนใจว่า spectrum ของโรคจากยีนตัวนี้ ก็มีทั้งด้าน benign และด้าน severe (เช่นเดียวกับกับ SCN1A) โดย SCN2A มีลักษณะผู้ป่วยที่จะพบได้ดังนี้

- ร้อยละ 7 unknown pattern
- ร้อยละ 16 intellectual disability, autism, no epilepsy
- ร้อยละ 15 benign/self-limited neonatal-infantile seizure
- ร้อยละ 36 early onset developmental and epileptic encephalopathy (< 3 months) ซึ่งพบได้ใน Ohtahara syndrome, epilepsy of infancy with migrating focal seizures เป็นต้น
- ร้อยละ 26 developmental and epileptic encephalopathy (> 3 months) ซึ่งพบได้ใน West syndrome, Lennox-Gastaut, epilepsy with myoclonic-atic seizure เป็นต้น

### III. Focal epilepsy: is it time for genetic testing โดยวิทยากร *Prof. Douglas Crompton*

เริ่มมีการพูดถึง genetic testing ใน focal epilepsy ซึ่งอดีตมักจะคิดว่าเกิดจากรอยโรคในสมองแต่เพียงอย่างเดียว ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการตรวจ genetic test จะเป็นในด้านการอธิบายถึงสาเหตุ การให้คำปรึกษาด้าน genetic การเลือกวิธีการรักษา การหลีกเลี่ยง investigation ที่ไม่จำเป็น ส่วนในแง่ของข้อดีของการสืบค้นด้าน genetic testing ใน focal epilepsy นั้นจะเป็นในแง่ราคา (high cost in low yield setting), variants of unknown significance, ความรู้สึกผิดของพ่อแม่ในการส่งผ่านพันธุกรรมที่ผิดปกติ และการรักษาที่อาจไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อทราบผลตรวจ วิทยากรได้กล่าวถึงลักษณะของ focal epilepsy ที่สำคัญบางประการ ที่การส่ง genetic test อาจมีคำตอบในการอธิบายสาเหตุได้ดังนี้

- FFEVF families หมายถึง familial focal epilepsy with variable foci ซึ่งหากผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวดังกล่าว ยีนที่อาจพบความผิดปกติได้คือความผิดปกติที่ chromosome 22q11 และ DEPDC5 (GATOR 1 gene ที่ chromosome 22q12.2-12.3) (ผู้ป่วยจะมีลักษณะ band heterotopia, bottom of sulcus dysplasia, familial cortical dysplasia type IIA)

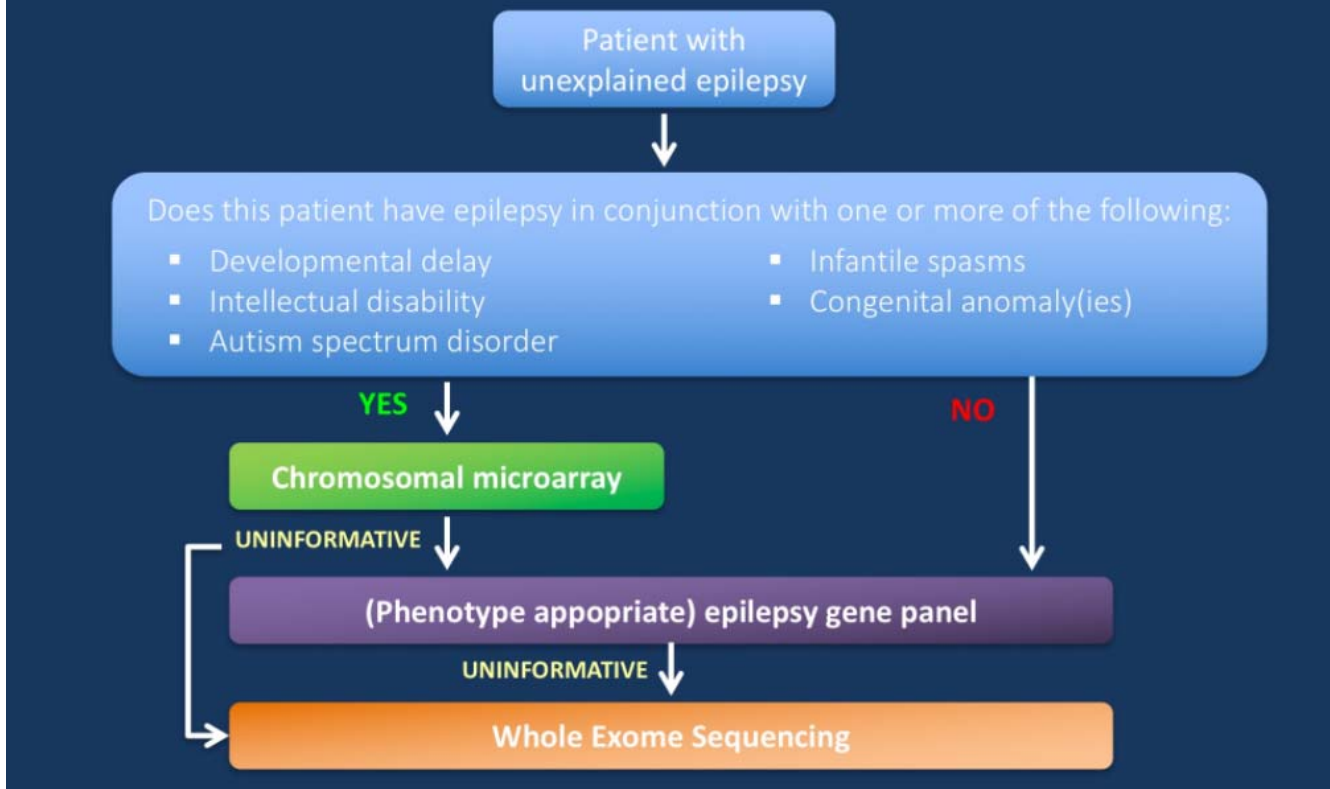
- FLE families
- GEFS+ families
- ADEAF families (autosomal dominant epilepsy with auditory features)

โดยสรุป สำหรับในต่างประเทศการทำ genetic testing ถือเป็น mainstream epilepsy practice แต่ทั้งนี้เมื่อฟังวิทยากรในหลายๆ ท่านที่พูดเรื่อง genetic testing สิ่งที่คุณสรุปพบความเห็นเป็นประเด็นสำคัญจากผู้บรรยายคือการส่งตรวจขึ้นอยู่กับบริบทของแต่ละโรงพยาบาลหรือในแต่ละประเทศ ซึ่งบริบทที่วิทยากรเน้นย้ำคือต้องรู้ limitation ของแต่ละการส่งตรวจ นอกเหนือจากนั้นคือต้องรับทราบว่าหากเลือกชนิดของการส่งตรวจหรือเลือกผู้ป่วยไม่เหมาะสมกับชนิดของการส่งตรวจ ผลลัพธ์ที่จะออกมาเป็นคำตอบสำหรับผู้ป่วยรายนั้นๆ จะไม่สูง ที่สำคัญอีกประเด็นคือการส่งตรวจทาง genetic test บางอย่างในต่างประเทศนั้น รัฐบาลหรือระบบประกันสุขภาพในบางประเทศให้การรองรับค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น

หากศึกษาเพิ่มเติมในพิจารณาจากการตรวจ genetic testing ที่ ILAE ได้ให้คำแนะนำไว้จะเป็นดังแสดงในรูปที่ 4

ดังนั้นในการส่งตรวจ genetic test for epilepsy ในประเทศไทยคงต้องพิจารณาประโยชน์ในหลายๆ ด้านที่จะเกิดขึ้น รวมทั้งพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นเช่นกัน

## Genetic testing algorithm for patients with unexplained epilepsy



รูปที่ 4





## Highlight from International Conference (II)

### Epilepsy Surgery and Cognition

วิทยากร Prof. J. Helen Cross

Presidential Symposium: Complex Issues Beyond Seizure Management

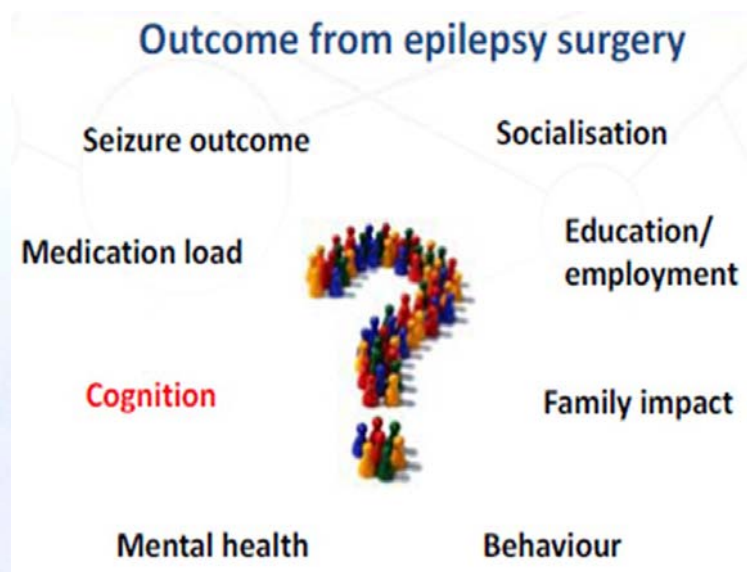
เรียบเรียงโดย พ.ญ.อาภาศิริ ลุสวัสดิ์  
กุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา

#### วัตถุประสงค์ของการเรียนรู้

- เพื่อให้รู้ถึงผลด้านสติปัญญาหลังจากการผ่าตัดโรคลมชักในเด็กและผู้ใหญ่
- เพื่อให้ตระหนักถึงสิ่งที่คาดหวังจากการรักษาด้วยการผ่าตัดโรคลมชักในเด็กและผู้ใหญ่
- เพื่อให้ตระหนักถึงความจำเป็นของการส่งต่อโดยเร็วเพื่อการรักษาโรคลมชักด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีโรคลมชักชนิด focal onset เพื่อให้ผลการรักษาด้านสติปัญญาที่ดี

#### เป้าหมายของการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก

- เป้าหมายแรก คือ ให้อาการชักหายขาด หรือ ลดลง
- เป้าหมายที่ 2 คือ การรักษาการพัฒนาการด้านสติปัญญา และ จิตใจสังคมให้ดีขึ้น  
สิ่งเหล่านี้เกิดขึ้นในระยะยาวหลังผ่าตัดหรือไม่



**Long term Seizure outcome from epilepsy surgery** De Tsi et al Lancet 2011;378:1388-1395

Tisi JD. และคณะ ในปีค.ศ.2011 ได้ศึกษาผลการรักษาอาการชักหลังผ่าตัดระยะยาวในผู้ป่วย 615 คน ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่พบว่าผู้ป่วยที่ร้อยละ 52 และ 47 ยังคงไม่มีอาการชัก 5 ปี และ 10 ปี หลังจากผ่าตัด ตามลำดับ ในขณะที่ short term seizure free 2 ปีหลังผ่าตัด anterior temporal lobectomy ประมาณร้อยละ 70-80

**Long term consequence of epilepsy** Helmstaedter & Elger Brain 2009;132:2822-2810

Helmstaedter และคณะ ปี ค.ศ.2009 ได้ศึกษาแบบ cross-sectional เกี่ยวกับผลระยะยาวของความจำในผู้ป่วยโรคลมชัก temporal lobe epilepsy 1156 คน เทียบกับคนปกติ 1000 คน เพื่อทดสอบสมมติฐานว่าโรคลมชัก temporal lobe มีผลต่อความจำมากกว่าความเปลี่ยนแปลงของสมองตามอายุที่เพิ่มขึ้นในคนปกติอย่างไร ตัวอย่างเช่น ถ้าโรคลมชักมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความจำมากกว่าผลของอายุที่แก่ลง จะเห็นกราฟของความจำในกลุ่มโรคลมชักที่ลดลงอย่างรวดเร็ว แต่ในทางตรงข้าม จากการศึกษาที่ผ่านมา Helmstaedter and Elger, 1999 พบว่ากราฟของความจำของโรคลมชักและคนปกติจะขนานกัน โดยรักษาระดับความแตกต่างเท่าเดิม ในแต่ละอายุผู้ป่วยจะมีความจำแยกกว่าคนปกติ ดังนั้นจึงดูเหมือนว่าโรคลมชักไม่ได้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของความจำตามอายุ แต่สรุปว่าความแตกต่างของความจำในผู้ป่วยโรคลมชักกับคนปกติ เกิดที่จุดเริ่มต้นของอาการชัก โดยเฉพาะที่เริ่มชักในช่วงอายุน้อย ในการศึกษา (กราฟ) พบว่า คนปกติจะมีการเพิ่มขึ้นของการเรียนรู้และความจำจนถึงอายุ 22-23 ปี และค่อยๆลดลงหลังจากนั้น หลังจากอายุ 25 ปี กราฟระดับความจำของผู้ป่วยโรคลมชักและคนปกติจะขนานกัน (มีการลดลงของความจำใกล้เคียงกัน) จนถึงอายุ 50 ปี ผู้ป่วยเทียบคนปกติ จะมีความแตกต่างลดลง เมื่อวิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นจะเห็นว่า การเรียนรู้และความจำไม่สามารถเพิ่มขึ้นได้เหมือนคนปกติ แต่จะเพิ่มได้สูงสุดในช่วงอายุ 16-17 ปี และมีระดับต่ำกว่าคนปกติในช่วงอายุนี้อีก และแตกต่างกันมากที่สุดเมื่ออายุ 21-25 ปี จากผลการศึกษาพบว่า verbal learning และ memory ไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะสมองฝั่งซ้ายเท่านั้น พบว่าผู้ป่วยที่เป็น temporal lobe epilepsy ด้านขวาก็มีความผิดปกติเช่นกัน แต่มีความรุนแรงน้อยกว่า และพบว่าความแตกต่างที่ชัดเจนของซ้าย-ขวา (left-right difference : lateralization) ในด้าน verbal learning และ memory พบในกลุ่มวัยรุ่นและผู้ใหญ่ แต่ไม่พบในกลุ่มเด็กและวัยรุ่น แสดงให้เห็นว่าความผิดปกติของ verbal memory และ material-specific affection ใน left temporal lobe epilepsy เกิดในสมองที่ mature แล้ว และเมื่อ hemispheric specialization สมบูรณ์ พบว่าในวัยรุ่น material specificity ของปัญหาความจำในการ lateralized TLE หายไป อาจจะเป็นจากการลดลงของ memory resources ในวัยนี้ ซึ่งคงต้องศึกษาต่อไป สรุปผลการศึกษาที่แสดงถึงภาพรวมของ verbal learning และ memory ในผู้ป่วยโรคลมชักชนิด temporal lobe ในอายุต่างๆ ที่มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งทำให้อธิบายถึงว่าโรคลมชักไม่ได้เป็น progressive dementing disease แต่ช่วงอายุที่เริ่มชักที่มีผลกระทบกับการ maturation ของสมองจะมีผลกระทบต่อการพัฒนาด้านสติปัญญา ในระยะยาวจะมีผลการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด premature dementia ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องรักษาผู้ป่วย TLE ที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มแรกที่มีอาการชัก เพื่อป้องกันผลด้าน negative cognitive development ในระยะยาว

จากผลการศึกษา เสนอแนะให้เพิ่มความใส่ใจในจุดเริ่มต้นของโรคลมชัก การควบคุมอาการชักอย่างรวดเร็วมีผลเพื่อป้องกันการพัฒนาการล่าช้าและการทำลายสมองของผู้ป่วยอายุน้อย

**Outcome following temporal lobe surgery in adults** Thompson et al Seizure 2015;29: 41-5

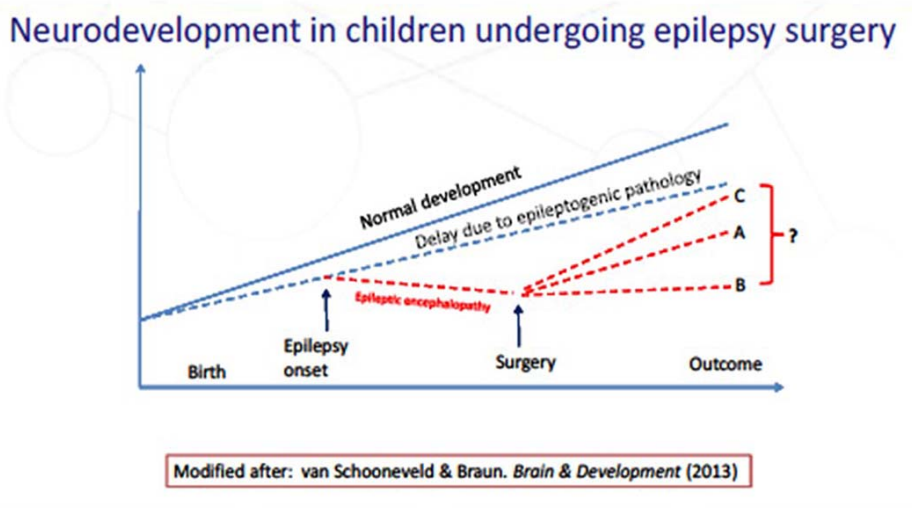
ในการศึกษาของ Thompson และ คณะในปี ค.ศ. 2015 เรื่อง cognitive outcome หลังผ่าตัดโรคลมชักในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี จำนวน 55 รายพบว่า ปัญหาความจำก่อนผ่าตัดเป็นสิ่งที่พบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากที่สุด และสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก ความสามารถในการจำชื่อจะดีกว่าในกลุ่มที่เริ่มเป็นโรคลมชักเมื่ออายุมากกว่า ปัญหาความจำแย่งหลังผ่าตัดพบมากที่สุดในกลุ่มที่อายุมากกว่า โดยมีปัญหาด้าน verbal memory, naming and subjective ratings อย่างมีนัยสำคัญ การผ่าตัด temporal lobe ด้านซ้ายมีความเสี่ยงสูงสำหรับปัญหาด้านความจำและการจำชื่อแย่งหลังผ่าตัด ปัญหาด้าน cognitive ไม่ได้สัมพันธ์แปรตามผลการรักษาอาการชัก IQ หรือ อารมณ์ของผู้ป่วยหลังผ่าตัด สรุป ผลการรักษาอาการชักหลังจากการผ่าตัดโรคลมชักเมื่อเทียบกับกลุ่มที่อายุน้อยใกล้เคียงกัน แต่ในด้านปัญหาความเสี่ยงด้าน cognitive จากการผ่าตัดในกลุ่มผู้สูงอายุมีสูงกว่าโดยเฉพาะในกลุ่มที่ผ่าตัด left temporal lobe ผู้วิจัยจึงเสนอแนะให้การประเมิน cognitive outcome หลังผ่าตัดเป็นสิ่งจำเป็นในผู้สูงอายุและผลการตรวจก่อนผ่าตัดเป็นสิ่งที่ต้องนำมาพิจารณาด้วย การลดลงแม้เพียงเล็กน้อยของความจำซึ่งมีปัญหาตั้งแต่ก่อนผ่าตัดแล้วอาจมีผลต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้สูงอายุ และ จำเป็นต้องคำนึงถึงเมื่อพิจารณาการผ่าตัด ควรมีการศึกษาผลของการผ่าตัดโรคลมชักสำหรับผู้ป่วยโรคลมชักกลุ่มผู้สูงอายุที่มีปัญหา cognitive vulnerable group ต่อไป

**Intellectual functioning (IQ) in children with TLE** Cormack et al Epilepsia 2007;48:201-204

Cormack และ คณะในปี ค.ศ.2007 ได้ศึกษาผลการทดสอบด้านจิตวิทยา ก่อนผ่าตัดผู้ป่วยโรคลมชักชนิด temporal lobe ในเด็ก 79 ราย เพื่อศึกษาว่า อายุที่เริ่มชัก ระยะเวลาของการชัก ชนิดพยาธิสภาพ และ ข้างที่ผ่าตัด มีผลต่อ IQ หรือไม่ พบว่า ร้อยละ 57 ของผู้ป่วยมีปัญหาด้านสติปัญญา (IQ < 79) และอายุที่เริ่มชักเป็นตัวพยากรณ์ที่ดีที่สุดที่มีผลต่อสติปัญญาของผู้ป่วย เด็กที่เริ่มชักในช่วงขวบปีแรกมีความผิดปกติของสติปัญญามากที่สุด (ร้อยละ 82.4) จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าอาการชักถึงแม้ว่าจะมีจุดกำเนิดจาก temporal lobe ถ้าเกิดในช่วงอายุน้อยก็สามารถทำให้เกิดความผิดปกติด้านสติปัญญาได้ด้วย ซึ่งในการศึกษาอื่นที่เกี่ยวข้องกับอาการชักของ temporal lobe ที่เริ่มในช่วงอายุมากขึ้นจะมีผลต่อความผิดปกติด้านความจำเพียงอย่างเดียวเป็นส่วนใหญ่

**Neurodevelopment in children undergoing epilepsy surgery**

Van Schooneveld & Braun. Brain & Development 2013



เด็กเล็กและเด็กโตซึ่งได้รับการผ่าตัดโรคลมชักแบบ re-sective หรือ dis-connective มักจะมีพัฒนาการด้านสมองช้าตั้งแต่เกิดก่อนจะมีอาการชัก และความสามารถในการพัฒนาของสมองเด็กเหล่านี้จะถูกจำกัดด้วยความผิดปกติของคลื่นลมชัก เทียบความแตกต่างของระดับสติปัญญาของผู้ป่วยกลุ่มนี้กับผู้ป่วย stable encephalopathy ที่ยังไม่ได้มีโรคลมชัก และ เด็กปกติจะเห็นชัดเจนมากขึ้นตามอายุ (เส้นประในภาพ) เมื่อมีอาการชักเกิดขึ้น พัฒนาการด้านสติปัญญาจะแย่ง และนำไปสู่การหยุดพัฒนาการหรือถดถอยมากขึ้น (ตำแหน่งเริ่มเส้นสีแดง) เนื่องจากความรุนแรงของอาการชักใน catastrophic epilepsy ในผู้ป่วยเหล่านี้ ILAE task force on classification จึงได้กำหนดคำนิยามของ epileptic encephalopathy คือ ภาวะที่คลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติชนิดลมชักมีผลต่อการพัฒนาการช้าของผู้ป่วยเด็กเหล่านี้ ซึ่งอาจจะเกิดจากโรคลมชักได้หลายชนิด จากหลักการของ epileptic encephalopathy จึงเสนอแนะให้การหยุดคลื่นลมชักที่ผิดปกติ เช่น การผ่าตัด อาจจะทำให้พัฒนาการทางสมองของเด็กดีขึ้น มีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการพัฒนาการด้านสติปัญญาของเด็กโรคลมชักทั่วไปหรือที่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักประมาณร้อยละ 25 มีสติปัญญาต่ำกว่าปกติ (IQ<80) ปัจจัยสำคัญที่พบเป็นมีอิทธิพลต่อสติปัญญาในโรคลมชักได้แก่ อายุที่เริ่มชัก สาเหตุของโรคลมชัก epileptic encephalopathy และการรักษา โดยเฉพาะอายุที่เริ่มชักเป็นปัจจัยสำคัญถ้าชักที่อายุน้อยจะมีความผิดปกติของพัฒนาการด้านสติปัญญามากขึ้น โดยไม่ขึ้นอยู่กับ epileptogenic pathology เด็กเล็กที่มีอาการชักรุนแรงและเกิดตั้งแต่เล็กจะมีพัฒนาการช้ากว่า และเด็กโตที่มี epileptic spasm จะมีพัฒนาการช้ากว่าคนที่ไม่มีอาการชักแบบนี้ ผู้ป่วยที่เป็น symptomatic epilepsy มีแนวโน้มที่จะมีระดับ IQ ต่ำกว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด extratemporal resection ที่มีอาการชักครั้งแรกที่อายุน้อยกว่าและเป็นโรคลมชักมานานกว่าก่อนผ่าตัดจะมีระดับสติปัญญาที่ประเมินก่อนผ่าตัดต่ำกว่า ในการศึกษาของ D'Argenzio พบว่า เพศ และ สาเหตุของลมชัก มีผลต่อระดับสติปัญญา ก่อนผ่าตัด โดยพบว่า เพศหญิงมี IQ ต่ำกว่า เด็กที่มี low-grade tumor มี IQ ที่สูงกว่า นอกจากนี้ จำนวนชนิดยากันชักก่อนผ่าตัดสัมพันธ์กับระดับสติปัญญา ก่อนผ่าตัดที่ต่ำกว่า สรุปว่าปัจจัยสำคัญที่สุดที่มีผลต่อสติปัญญาของผู้ป่วยเด็กก่อนผ่าตัดโรคลมชัก คือ อายุที่เริ่มชัก พยาธิสภาพของสมองที่ทำให้ชัก ระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก อาการชักชนิด epileptic spasm จำนวนชนิดยากันชักที่ใช้ เพศ และภาวะ epileptic encephalopathy ระดับสติปัญญา ก่อนผ่าตัดสัมพันธ์กับผลการรักษา ด้านสติปัญญา หลังการผ่าตัด ดังนั้นปัจจัยต่างๆ ที่กล่าวมาอาจจะเป็นสิ่งที่กำหนดผลลัพธ์ของ postoperative cognitive outcome measures ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

### Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children

Gleissner et al Brain 2005;128:2822-9

Gleissner และคณะ ในปีค.ศ.2005 ได้ศึกษา ผลการรักษาโรคลมชัก temporal lobe ด้วยการผ่าตัดในด้านความจำของผู้ป่วยเด็ก 30 ราย เทียบกับผู้ใหญ่ 30 ราย ที่ 3 และ 12 เดือนหลังผ่าตัด พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัด temporal lobe ด้านซ้ายทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ที่ 3 เดือนหลังผ่าตัดมีการลดลงของ verbal learning capacity แต่หลังจากติดตามต่อไปจนครบ 12 เดือน มีเพียงกลุ่มเด็กที่สามารถฟื้นกลับได้จนถึงระดับก่อนผ่าตัด ในขณะที่ผู้ใหญ่ที่ 1 ปีหลังผ่าตัดยังคงมีระดับความจำที่ผิดปกติมากกว่าก่อนผ่าตัด สำหรับการผ่าตัด temporal lobe ด้านขวาผู้ใหญ่ visual memory แย่งในระยะ 1 ปีหลังผ่าตัด ในขณะที่เด็กจะมีความจำดีขึ้น ในเด็กยังมีผลด้าน attention รวมทั้งแนวโน้มที่ผลการหยุดชักดีกว่า (Engel outcome I : 1 ปีหลังผ่าตัด 63% vs 80% ผู้ใหญ่ vs เด็ก) จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเด็กมี plasticity และ compensational capacity ดีกว่าผู้ใหญ่ จึงแนะนำให้ควรพิจารณาผ่าตัดเพื่อรักษาโรคลมชักให้เร็วขึ้น

### Long term memory outcome from temporal lobe resection in children

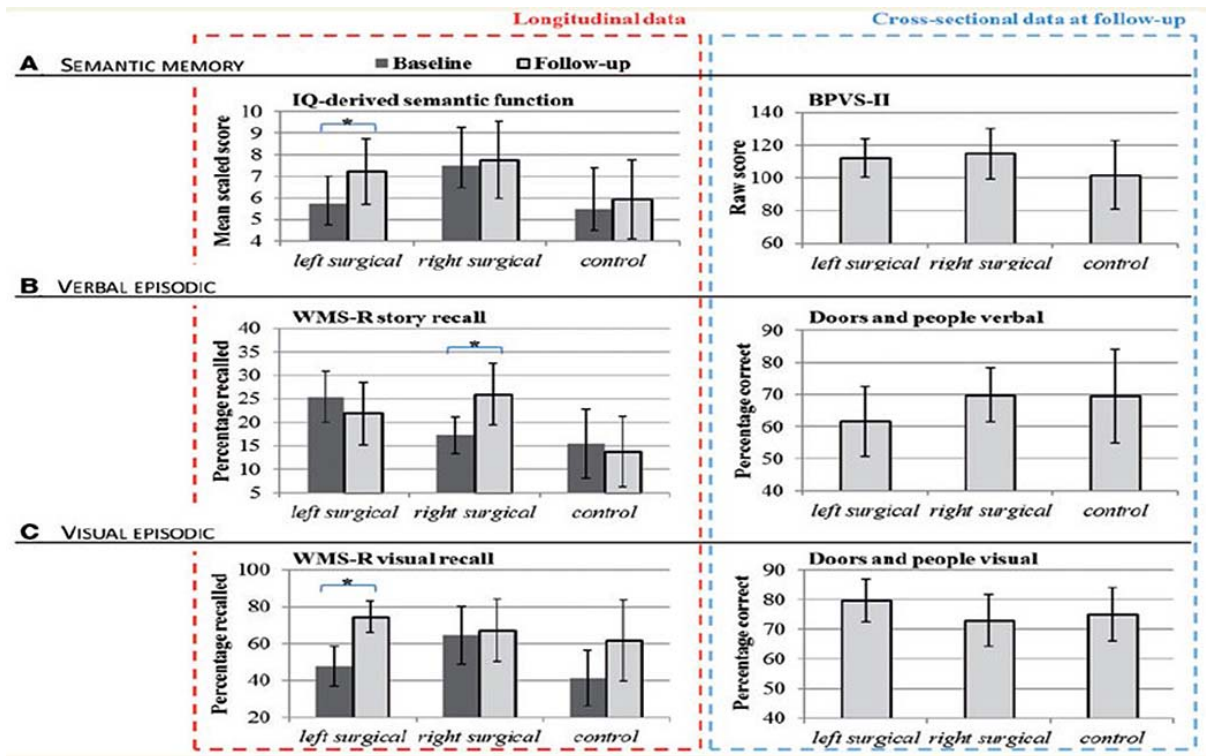
Skirrow et al. Neurology 2011;76:1330-1337

Skirrow และคณะ ในปีค.ศ. 2011 ได้ศึกษาผลการรักษาระยะยาวของโรคลมชักชนิด temporal lobe ด้านสติปัญญาของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัด 42 ราย ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 9 ปี โดยเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัด 11 ราย ขณะติดตามผลการรักษาร้อยละ 86 ของกลุ่มผ่าตัดหยุดชัก และร้อยละ 57 สามารถหยุดยากันชัก มีการเพิ่มขึ้นของ IQ อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผ่าตัดหลังจากขยายเวลาการติดตามอย่างน้อย 5 ปี การเปลี่ยนแปลงของ IQ ที่ดีขึ้นไม่พบในกลุ่มที่ไม่ผ่าตัดเลย IQ ที่เพิ่มขึ้นยังสัมพันธ์กับการหยุดยากันชักและการเปลี่ยนแปลง MRI-derived gray matter volume ด้วย นอกจากนี้ในกลุ่มผ่าตัดยังรายงานผลด้านจิตใจและสังคม รวมทั้งคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับ seizure freedom อย่างชัดเจน

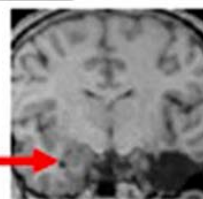
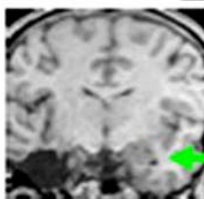
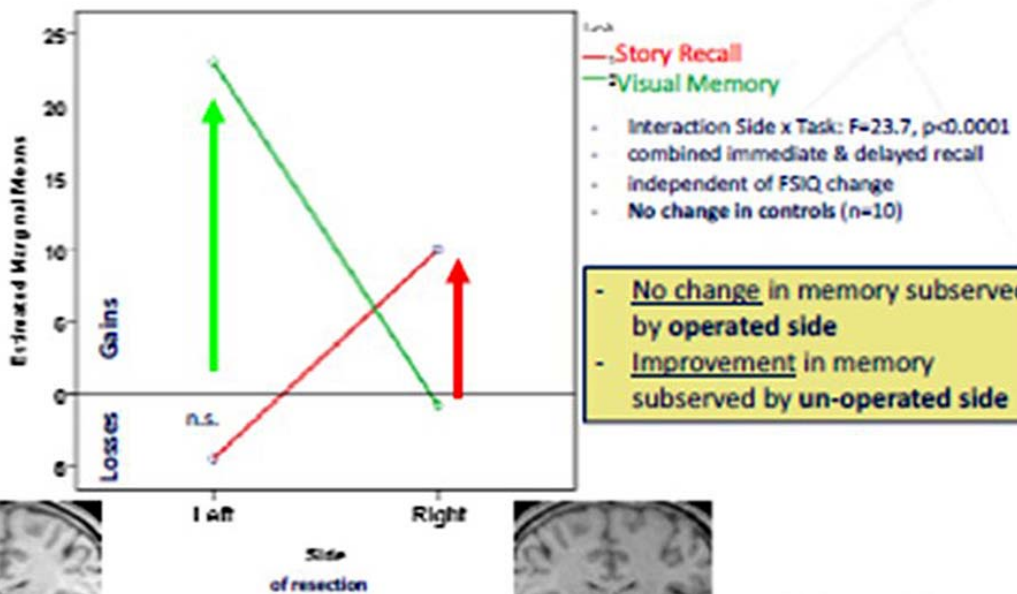
### Temporal lobe surgery in childhood and neuroanatomical predictors of long-term declarative memory outcome

Skirrow et al Brain 2015;138:80-93

Skirrow และ คณะในปีค.ศ. 2015 ได้ศึกษาปัจจัยที่พยากรณ์ผลระยะยาวในด้านความจำของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักชนิด temporal lobe ที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 42 ราย โดยการประเมินผลการทดสอบระดับความจำกับปริมาณทางกายภาพ (anatomical integrity) ของ temporal lobe memory system ของผู้ป่วย อ้างอิงจากข้อมูลของผู้ใหญ่ ได้แก่ (1) visual and verbal memory in relation to side of surgery; (2) episodic memory outcome with post-surgical mesial temporal and hippocampal integrity; and (3) semantic memory outcome with anterior ventral and lateral temporal integrity. และวิเคราะห์ปริมาตรของ hippocampal resection จาก T1 W MRI ก่อนและหลังผ่าตัดเพื่อประเมิน temporal lobe integrity หลังผ่าตัด และ วิเคราะห์ language lateralization จาก Functional MRI ผลการศึกษาพบว่าไม่มีการลดลงของความจำหลังผ่าตัดเทียบกับก่อนผ่าตัด ในทางตรงข้ามในกลุ่มที่ผ่าตัด right temporal lobe กลับมีความจำด้าน verbal ดีขึ้น และ กลุ่มที่ผ่าตัด left temporal lobe มี visual episodic memory ดีขึ้น แสดงถึงสมอง temporal lobe ด้านที่ไม่ได้ผ่าตัดทำงานดีขึ้นหลังจากหยุดชักหรือชักลดลง การเปลี่ยนแปลงของความจำไม่ได้สัมพันธ์กับกายวิภาคของสมองอื่นๆ แต่พบว่า verbal memory ดีขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณของ hippocampus ที่เหลืออยู่ ในผู้ป่วย left side surgery สำหรับ semantic memory ที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับการผ่าตัดเนื้อสมองออกในปริมาณน้อยกว่าและมี temporal pole integrity เหลือมากกว่าในผู้ป่วยที่ผ่าตัด temporal lobe ด้านซ้าย ซึ่งไม่สัมพันธ์กับระดับ IQ และ language lateralization หลังผ่าตัด สรุปผลการศึกษาแสดงถึง ระดับความจำของผู้ป่วยที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับสมอง temporal lobe ด้านที่ติดอยู่หลังผ่าตัด อย่างไรก็ตามก็พบว่ามี ความเชื่อมโยงกับ anatomical integrity ของ temporal lobe memory system แสดงให้เห็นว่า compensatory mechanism ขึ้นกับปริมาณเนื้อเยื่อที่ยังเหลืออยู่ในด้านที่ผ่าตัดด้วย ดังนั้นการผ่าตัดโรคลมชัก temporal ในเด็กควรจะออกแบบตามลักษณะของโรค เพื่อให้เหลือปริมาณเนื้อสมองซึ่งมีผลต่อการฟื้นความจำหลังผ่าตัดในระยะยาวต่อไป



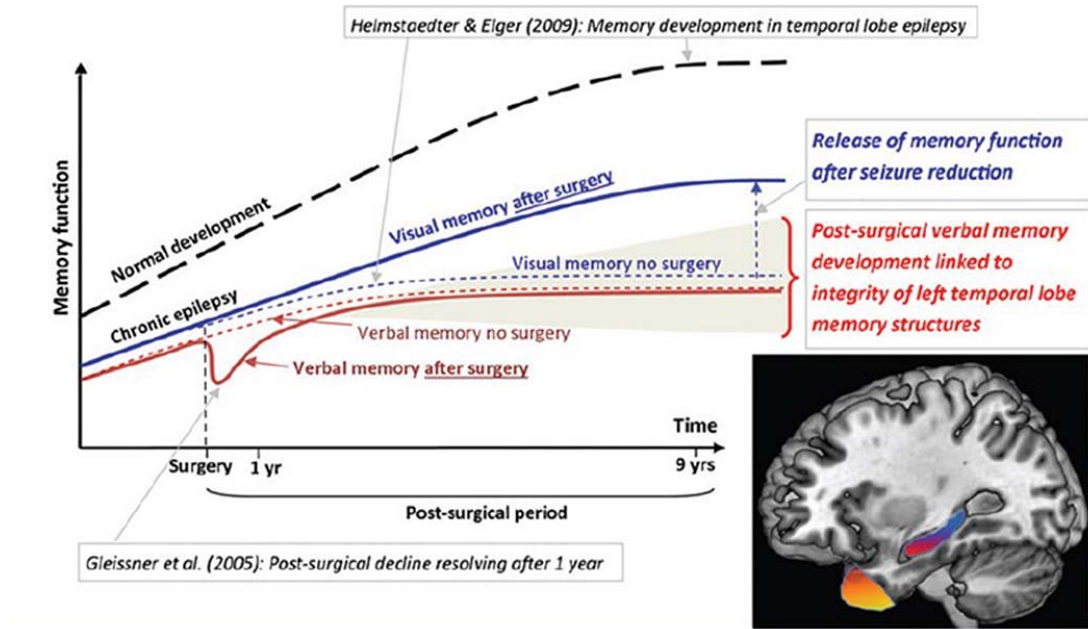
**Change in WMS Scores (Post – Pre-op)**



**Skirrow et al Brain 2015;138:80-93**

Development of memory in temporal lobe epilepsy surgery candidates

Skirrow, et al. BRAIN 2015: 138; 80–93



จากภาพอธิบายถึงภาวะความจำที่เปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการผ่าตัดโรคลมชักชนิด left temporal lobe ในเด็ก เป็นการรวบรวมข้อมูลของการศึกษาต่างๆที่ผ่านมาเพื่ออธิบายการพัฒนาระดับความจำของเด็กโรคลมชักชนิด temporal lobe ด้านซ้าย

ในเด็กที่เป็น temporal lobe epilepsy ที่ได้รับการผ่าตัด พบว่า memory outcome สัมพันธ์กับโครงสร้างของสมองที่มีอยู่มากกว่าการเปลี่ยนแปลงจากหลังการผ่าตัด แสดงให้เห็นถึง compensation และ recovery processes ในการฟื้นตัวในระยะยาวของสมองเด็กและวัยรุ่น ซึ่งแตกต่างจากผู้ใหญ่ซึ่งเน้นว่า memory loss หลังผ่าตัดสัมพันธ์กับ volumetric brain change (Baxendale et al., 2000; Graydon et al., 2001) เนื่องจากการทำงานของสมองด้านภาษามักจะไม่ค่อย lateralized ในกรณี early-onset focal epilepsy เพราะจะมี developmental plasticity และ compensatory process ในเด็กที่เป็นโรคลมชัก จึงตั้งสมมุติฐานว่าด้วยเหตุผลนี้อาจจะมีผลทำให้เกิด bilaterality of memory function ในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ ซึ่งสนับสนุนจากการศึกษาของ Helmstaedter and Elger, 2009 และ Cormack et al., 2013 พบว่า verbal memory deficit ในผู้ใหญ่ซึ่งพบในโรคลมชัก temporal lobe ช้างซ้ายมากกว่า ช้างขวา แต่ไม่พบในเด็กเล็ก

จากการศึกษาพบว่าพัฒนาการด้านความจำดีขึ้นในสมอง temporal lobe ด้านที่ไม่ได้ผ่าตัด ซึ่งแสดงถึงการปลดปล่อยการพัฒนาการของ cognitive function จากการชัก ในการศึกษา declarative memory outcome จะสัมพันธ์กับปริมาณของเนื้อสมองที่เหลือของ temporal lobe ด้านที่ผ่าตัดด้วย สิ่งนี้แสดงว่าถึงแม้จะมีการฟื้นตัวของความจำหลังผ่าตัดในผู้ป่วยเด็ก แต่ก็ขึ้นกับเนื้อเยื่อที่อยู่ใน hippocampus และ temporal neocortex ในด้านที่ผ่าตัดด้วย แสดงว่าเนื้อเยื่อที่เสียหายในตำแหน่งที่สำคัญนี้มีผลกับการฟื้นตัวของพัฒนาการด้านความจำหลังผ่าตัดในระยะยาว

Impact on tailored resection in adults Helmstaedter Epileptic Disord 2013;15:221-239

Domain	Preoperative impairments <sup>a</sup>			Postoperative changes (1 year) <sup>b</sup>				
	n	L TLE (%)	R TLE (%)	n	L TLE (%)		R TLE (%)	
		impairment=x<m-1.5 SD			↓	↑	↓	↑
Verbal memory	732	69	46***	732	40	14***	27	29
Figural memory	716	49	59**	707	31	27	28	23
Attention	717	21	29*	709	11	36***	11	40***
Language	653	39	32	618	21	27	14	32***
Motor function	717	30	40	449	16	34***	16	37***
Visuo-construction	602	19	21	554	10	35***	13	31***
Vocabulary - IQ	591	8	11					
Atypical language dominance (IAT)	320	41	22***					

<sup>a</sup> $\chi^2$  (note that the table displays % but that statistics were calculated for patient numbers).

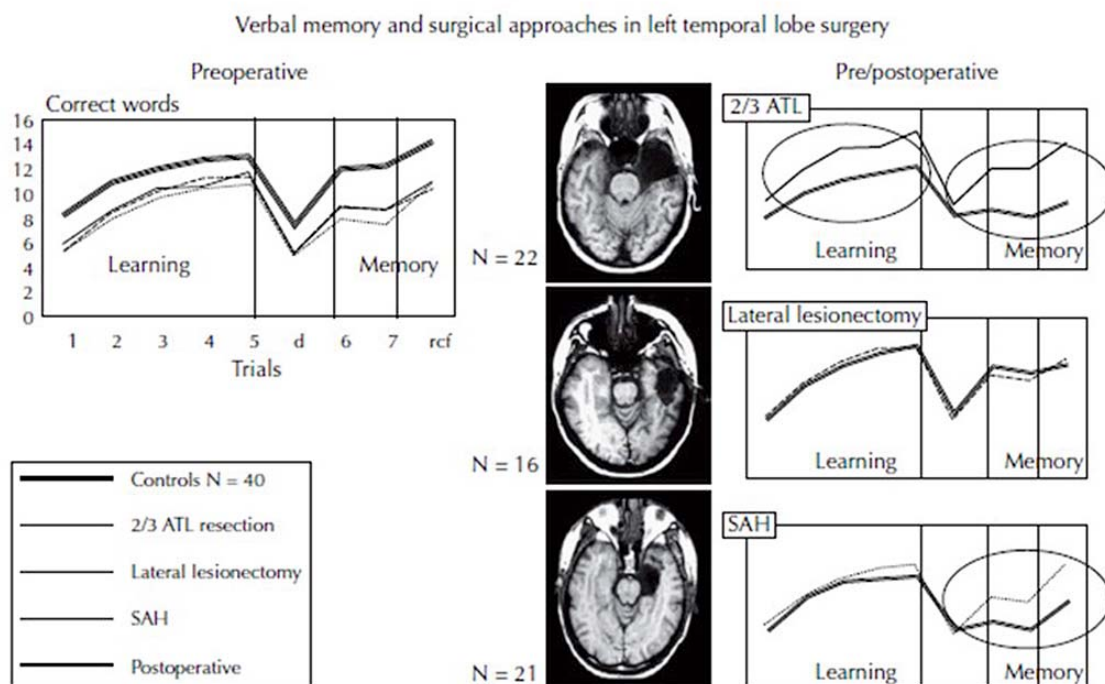
<sup>b</sup>Wilcoxon Signed Ranks Test.

IAT: Intracarotid Amobarbital Test; L TLE: left temporal lobe epilepsy; R TLE: right temporal lobe epilepsy.

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.00$ ; downward arrow=significant loss ( $p < 0.1$ ); upward arrow=significant gain ( $p < 0.1$ ).

จากตารางแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับสติปัญญาหลังจากผ่าตัดในผู้ป่วยโรคลมชัก temporal lobe 732 รายที่ Bonn ปีค.ศ1989-2007 Helmstaedter et al., 2007 พบว่าร้อยละ 78 ของผู้ป่วยมีปัญหา cognitive ไม่ว่าจะเป็น verbal, figural memory หรือ attention/executive functions ก่อนผ่าตัด เนื่องจากการ localisation จุด epileptogenic ของสมองที่สัมพันธ์กับกระบวนการความจำ ปัญหา cognitive ที่พบบ่อยที่สุดของ temporal lobe epilepsy คือ verbal และ figural memory ตามด้วยปัญหาด้านภาษา attention และ motor and visuo-constructive functions. จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า lateralisation-dependent ของ verbal memory impairment และ atypical language dominance สัมพันธ์กับ left sided TLE และ ปัญหาของ figural memory and attention พบใน right-sided TLE นอกจาก lateralization ปัจจัยเรื่อง อายุที่เริ่มชัก (ช่วงเวลาที่สมองยังมีการพัฒนา) ชนิดของพยาธิสภาพ (neoplastic vs developmental) ปัจจัยทั่วไปของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ และ การศึกษา และ สูดถ่าย ยาชักที่ใช้และสภาวะอาการชักมีผลกับ cognitive capabilities ของผู้ป่วยแต่ละราย หลังจากผ่าตัด 1 ปี ร้อยละ 65 ของผู้ป่วยไม่มีอาการชัก พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนที่ดีขึ้นในด้าน extratemporal non-memory functions มีการสูญเสียความจำที่ชัดเจนในผู้ป่วย temporal lobe epilepsy ด้านซ้ายมากกว่าด้านขวา ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชัก temporal lobe ด้านซ้ายจะมีความผิดปกติด้านภาษา ในขณะที่ผู้ป่วยที่เป็นด้านขวามีแนวโน้มด้านภาษาดีขึ้นหลังผ่าตัด

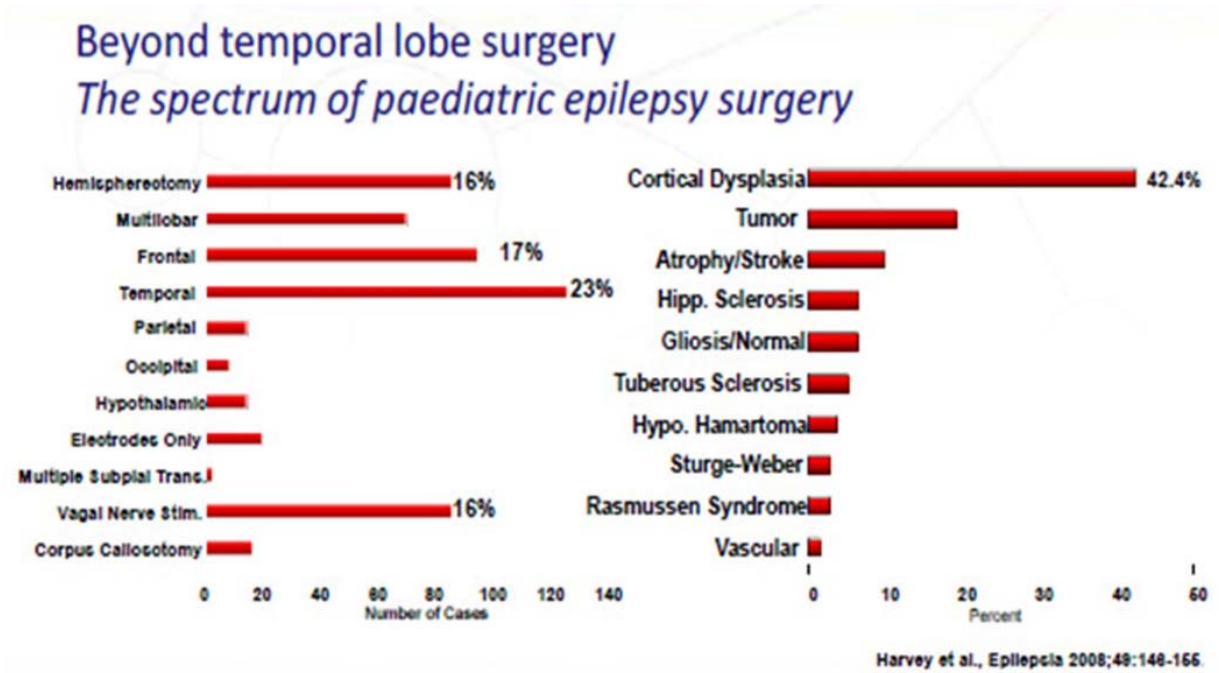




จากภาพแสดงถึงการเปรียบเทียบผลการรักษาโรคลมชักด้วยการผ่าตัดชนิด temporo-mesial และ temporo-lateral ในด้าน verbal learning และ memory ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดด้วยวิธี cortical lesionectomy ซึ่งไม่เกี่ยวกับ mesial structures และ ผู้ป่วย ammons horn sclerosis ซึ่งผ่าตัดด้วยวิธี selective amygdalo-hippocampectomy (SAH) หรือ anterior temporal lobectomy Helmstaedter et al., 1996; Helmstaedter et al.,1997 จากผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่เป็น left TLE ผู้ป่วยทุกรายจะมีปัญหาด้าน verbal memory ก่อนผ่าตัด แต่หลังผ่าตัดจะมีปัญหาความจำแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม พบว่าในกลุ่มที่ผ่าตัดแบบ lesionectomy จะมีความสูญเสียน้อยที่สุด SAH จะมีผลต่อความจำระยะยาว ของ verbal learning และ memory ขณะที่ ATL จะมีผลกับ short-term และ working memory ของ verbal learning และ memory ร่วมด้วย และจากการศึกษาต่อมาในปี 2003 หลังจากติดตามการรักษามา 2-10 ปี พบว่ายังมีความผิดปกติเช่นเดิม แสดงให้เห็นถึงผลข้างเคียงด้านความจำในผู้ป่วย ammons horn sclerosis ที่ผ่าตัด anterior temporal lobectomy (Helmstaedter et al., 2003).

### การผ่าตัดโรคลมชักในเด็กนอกเหนือจาก temporal lobe surgery Harvey et al., Epilepsia 2008;49:146-155

พบว่านอกเหนือจาก temporal lobe surgery ที่มักเป็นการผ่าตัดที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็กแล้วนั้น frontal lobe surgery, VNS และ hemispherectomy ก็เป็นการผ่าตัดที่ทำบ่อยเป็นลำดับถัดมา ส่วนสาเหตุของโรคลมชักนั้นส่วนใหญ่จะเป็น cortical dysplasia และ tumor ส่วนสาเหตุอื่นก็พบเป็นลำดับถัดมา



### Long-term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients

Althausen A *JNNP* 2013;84:529-536

Althausen A และคณะ ปีค.ศ.2013 ได้ศึกษาผลการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด hemispheric neurosurgery ในด้าน medical cognitive-behavioural และ psychosocial long-term outcome (ติดตามการรักษา 1.1-19.4 ปี เฉลี่ย 9.4 ปี) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามอายุที่ได้รับการผ่าตัด คือ อายุ น้อยกว่า 7 ปี 7-16 ปี และ > 16 ปี จากการติดตามร้อยละ 74 ของผู้ป่วยหยุดชัก และร้อยละ 79 ของผู้ป่วย ระดับIQ ก่อนผ่าตัดต่ำกว่าค่าเฉลี่ยและส่วนใหญ่หลังผ่าตัดจะเท่าเดิมกับก่อนผ่าตัด กลุ่มที่ได้ผลดีที่สุดจากการผ่าตัดในด้านรักษาอาการชักคือผู้ป่วยที่ผ่าตัดตั้งแต่อายุน้อย (ร้อยละ 90 หยุดชัก) ผู้ป่วยที่ผ่าตัดอายุมากขึ้น (LATE SURGERY) จะมีสติปัญญาก่อนและหลังผ่าตัดสูงกว่าและมีภาวะจิตสังคมดีกว่า จากการวิเคราะห์พบว่าระดับสติปัญญาก่อนผ่าตัดเป็นปัจจัยพยากรณ์ที่ดีที่สุดสำหรับระดับสติปัญญาหลังผ่าตัด ระดับสติปัญญาต่ำก่อนผ่าตัด และการหยุดชักหลังผ่าตัดจะพยากรณ์ระดับสติปัญญาที่ดีขึ้นหลังจากผ่าตัด สรุปว่ามีประสิทธิผลและความปลอดภัยด้านสติปัญญาของการผ่าตัด HEMISPHERIC SURGERY ในแต่ละอายุ ในผู้ป่วยที่อายุมากและ HIGH FUNCTIONING สามารถผ่าตัดชนิดนี้ได้ ระดับสติปัญญาก่อนผ่าตัดเป็นตัวบ่งบอกของความสามารถของสมองด้านตรงข้ามที่มีอยู่เดิมซึ่งมักจะเป็นตัวกำหนดระดับสติปัญญาและภาวะจิตสังคมหลังจากผ่าตัด การหยุดชักสามารถทำให้สติปัญญาดีขึ้น แต่ยังมีอีกหลายปัจจัยที่พิจารณาสำหรับอายุที่การผ่าตัดที่ยังไม่ทราบทำให้ในการศึกษานี้ไม่สามารถตอบคำถามว่าควรผ่าตัดชนิดนี้เร็วหรือควรจะรอการผ่าตัดไปก่อน

## Intelligence Quotient Improves After Antiepileptic Drug Withdrawal Following Pediatric Epilepsy Surgery Boshuisen et al Ann Neurol 2015;78:104-114

Boshuisen และ คณะ ในปีค.ศ.2015 ได้ศึกษา IQ scores ก่อนและหลังผ่าตัดโรคลมชักในเด็ก จำนวน 301 รายเพื่อประเมินผลของการหยุดยากันชักหลังผ่าตัดโรคลมชักต่อพัฒนาการด้านสติปัญญา โดยการวิเคราะห์ระยะเวลาที่ลดยากันชักก่อนจะตรวจทดสอบทางจิตวิทยา (NPA:neuropsychological assessments) ครั้งล่าสุดสัมพันธ์กับระดับสติปัญญาหลังผ่าตัด (IQ) หรือ IQที่เปลี่ยนแปลงหลังผ่าตัดหรือไม่ (delta IQ) ผลวิเคราะห์ระยะเวลาที่ได้ตรวจ NPA จากหลังผ่าตัดคือ 19.8+18.9 เดือน การลดยาหลังผ่าตัดมีผลทำให้ postop IQ และ delta IQ ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้ผลเช่นเดียวกับการหยุดยากันชัก โดยการลดยากันชักสามารถเพิ่มระดับ IQ ได้มากกว่า 10 คะแนน (p=0.019) จำนวนชนิดของยากันชักที่ลดลงยิ่งจะทำให้ระดับสติปัญญาหลังผ่าตัดดีขึ้นมากขึ้น สรุปว่า การลดยากันชัก จำนวนยากันชักที่ลด การหยุดยากัน สัมพันธ์กับ postop IQ และ IQ ที่เปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น

### โดยสรุปจากการบรรยายนั้น

- ผลการรักษาในระยะยาวด้านพัฒนาการด้านสติปัญญาหลังการผ่าตัดโรคลมชักสัมพันธ์กับความสามารถของสมองที่มีอยู่ก่อนผ่าตัด การหยุดชัก และ การหยุดยากันชัก
- ผลการรักษาที่ดีขึ้นจากการผ่าตัดมีโอกาสพบในระยะยาวมากขึ้นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่
- ควรส่งตัวผู้ป่วยเพื่อพิจารณาการผ่าตัดให้เร็วขึ้นเพื่อรักษาผลการรักษาทั้งด้านอาการชักและผลอื่นๆ เช่น cognition และ psychosocial aspect ที่ดีกว่า

### การนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิก

- เด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคลมชักชนิด focal onset และต้องต่อยากันชักควรจะได้รับ การประเมินเร็วเพื่อการผ่าตัด
  - เพื่อการรักษาด้วยการผ่าตัดที่เหมาะสมและอาจหายขาดจากอาการชัก
  - เพื่อรักษาความสามารถด้านสติปัญญาหลังผ่าตัดได้
- ผลของอาการชักและการหยุดยากันชักมีผลต่อสติปัญญาในระยะยาวของผู้ป่วย

## EEG Quiz

ผ.ศ.น.พ.สรวิศ วีรวรรณ  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

A 16-day-old full term infant had frequent episodes of jerking and brief body stiffening. An overnight video-EEG monitoring was performed as shown in Figure 1- 4.

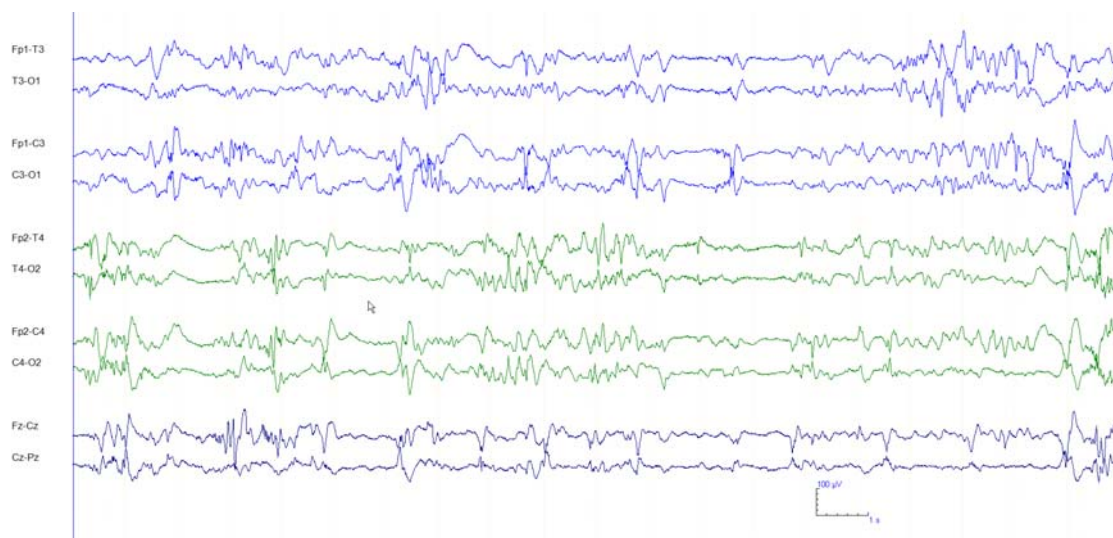


Figure 1: tracing during wakefulness

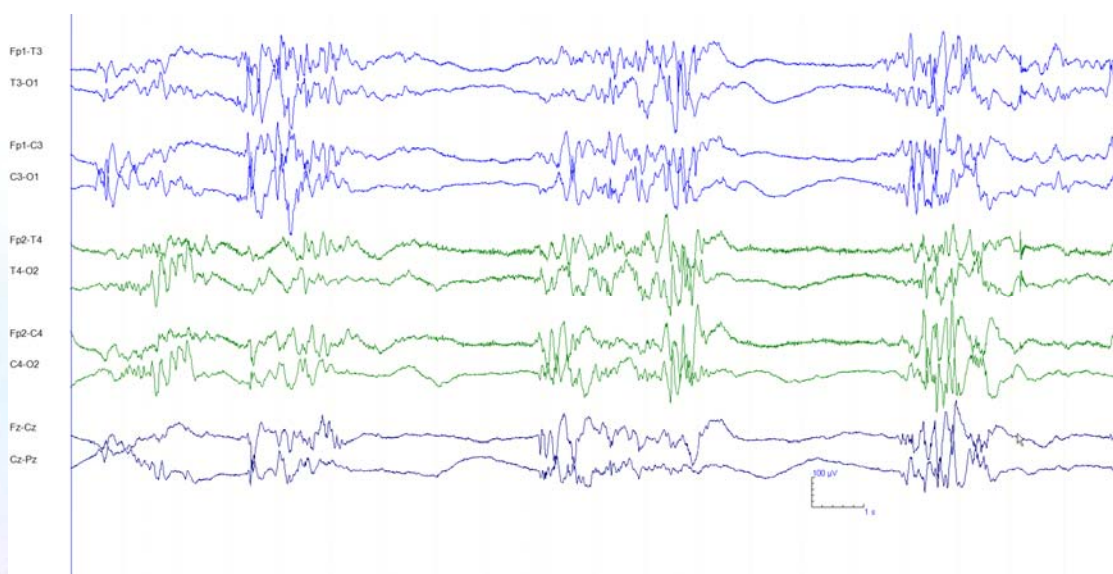


Figure 2: tracing during sleep

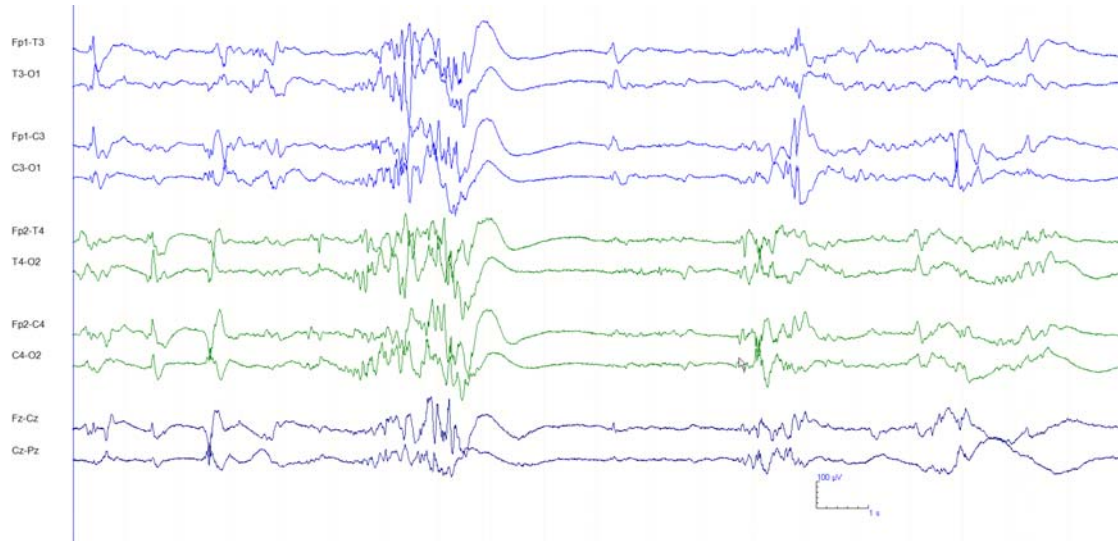


Figure 3: tracing during jerking

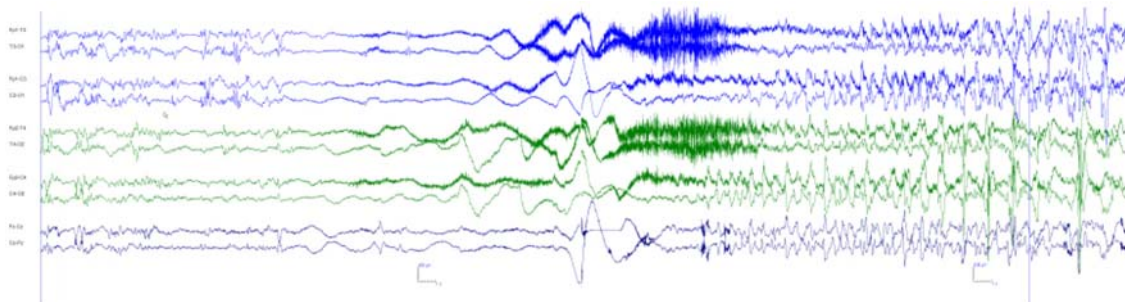


Figure 4: tracing during body stiffening

**Question:** What is the most likely diagnosis?

1. Ohtahara syndrome
2. Early myoclonic encephalopathy
3. Severe myoclonic epilepsy in infancy
4. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures

## Answer ข้อ 2. Early myoclonic encephalopathy

ทารกที่มีอาการชักในช่วง 1 เดือนแรกของชีวิต ร่วมกับมี EEG ที่มีลักษณะเป็น suppression-burst (SB) pattern ซึ่งมีลักษณะ bursts of high voltage activity with multifocal spikes 1-3 วินาที สลับกับช่วงที่มี background suppression นาน 3-5 วินาที ดังแสดงใน Figure 2 โรคที่พบได้บ่อยที่สุดจะมีอยู่ 2 โรค ได้แก่ Ohtahara syndrome (early infantile epileptic encephalopathy; EIEE) และ early myoclonic encephalopathy (EME)

ลักษณะของ EEG ในสองโรคนี้จะแตกต่างกันเล็กน้อย โดย EME มักจะพบ SB pattern เฉพาะในขณะหลับ และมีช่วงที่ suppression ค่อนข้างนานกว่า EIEE และไม่พบ SB pattern ในขณะตื่น แสดงใน Figure 1 (continuous mixed frequency activity with multifocal sharp waves) สำหรับ Ohtahara syndrome หรือ EIEE นั้น จะพบ SB pattern ได้ทั้งในขณะหลับและตื่น

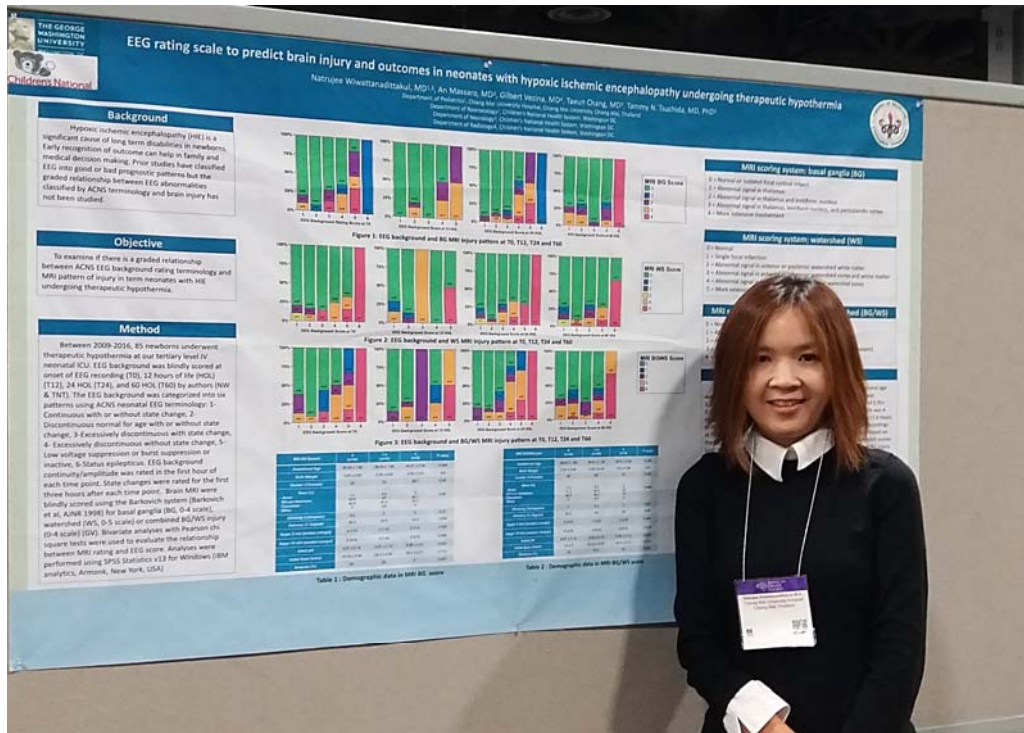
อาการชักหลักในช่วงแรกของ EME คือ myoclonic seizure แสดงใน Figure 3 มีลักษณะ diffuse high voltage polyspike-wave ส่วนในระยะต่อมาอาจพบอาการชักแบบอื่นได้เช่น tonic spasm ดังแสดงใน Figure 4 มีลักษณะ desynchronization with low voltage fast activity and evolving pattern สำหรับ EIEE นั้นอาการชักหลักในช่วงแรกคือ tonic spasms

สาเหตุของ EME มักเกิดจาก metabolic เช่น nonketotic hyperglycinemia (NKH), organic acidemia, หรือ pyridoxine dependency เป็นต้น ส่วน EIEE สาเหตุที่พบบ่อยมักเกิดจาก structural brain lesion เช่น focal cortical dysplasia หรือ hemimegalencephaly เป็นต้น

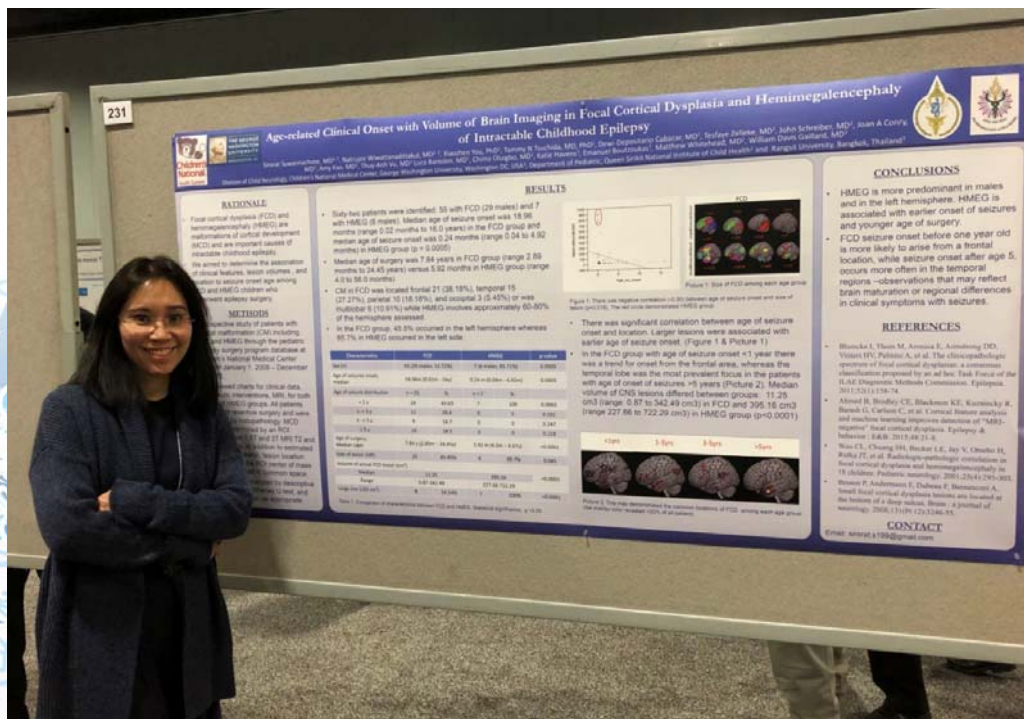
ในปัจจุบันมีการศึกษาทางพันธุกรรมเพิ่มมากขึ้น EME อาจตรวจพบความผิดปกติของ ErbB4 gene ได้ ในขณะที่ EIEE พบความผิดปกติของ gene ได้หลายชนิดเช่น syntaxin binding protein-1 (STXBP-1), Aristaless-related homeobox (ARX), SLC25A22 gene ส่วน เป็นต้น

# Photo Gallery

สำหรับ Photo gallery ในฉบับนี้จะเป็นการรวบรวมภาพถ่ายจากงานประชุมประจำปีครั้งที่ 62 ของ American Epilepsy Society ที่จัดขึ้น ณ กรุงวอชิงตัน ดีซี ระหว่างวันที่ 1-5 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ที่ผ่านมา ซึ่งในการประชุมครั้งนี้มีแพทย์จากประเทศไทยหลายท่านรวมถึงแพทย์ไทยที่กำลังศึกษาต่อ ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา ร่วมแสดงผลงาน poster presentation นอกจากนี้ยังมีแนวร่วมจากวิศวกรที่กำลังศึกษาในด้าน biomedical engineering ได้มาแสดงผลงานวิชาการในการประชุมนี้เช่นกัน ซึ่งจะเป็นใครกันบ้างต้องติดตามกันดูนะคะ และหากท่านไหนสนใจในผลงาน poster ที่ได้แสดงในครั้งนี้อยู่รายละเอียดเพิ่มเติมใน part appendix ท้ายเล่มค่ะ

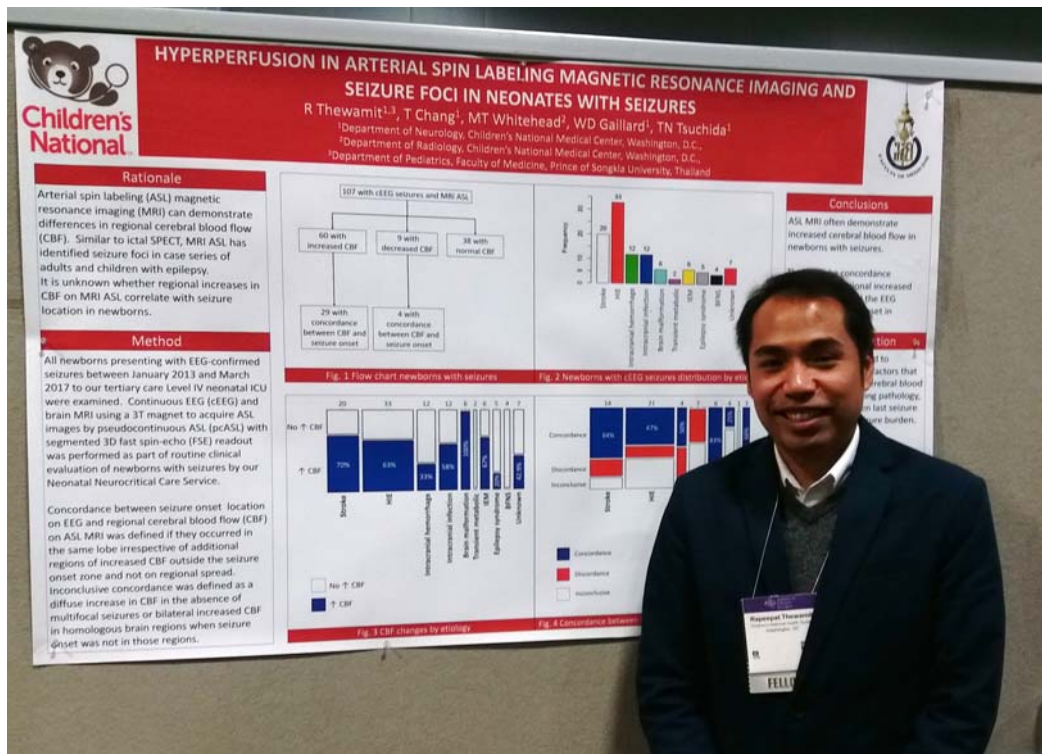


อ.พ.ญ.ณัฐรจี วีวรรณติษฐกุล จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ม.เชียงใหม่

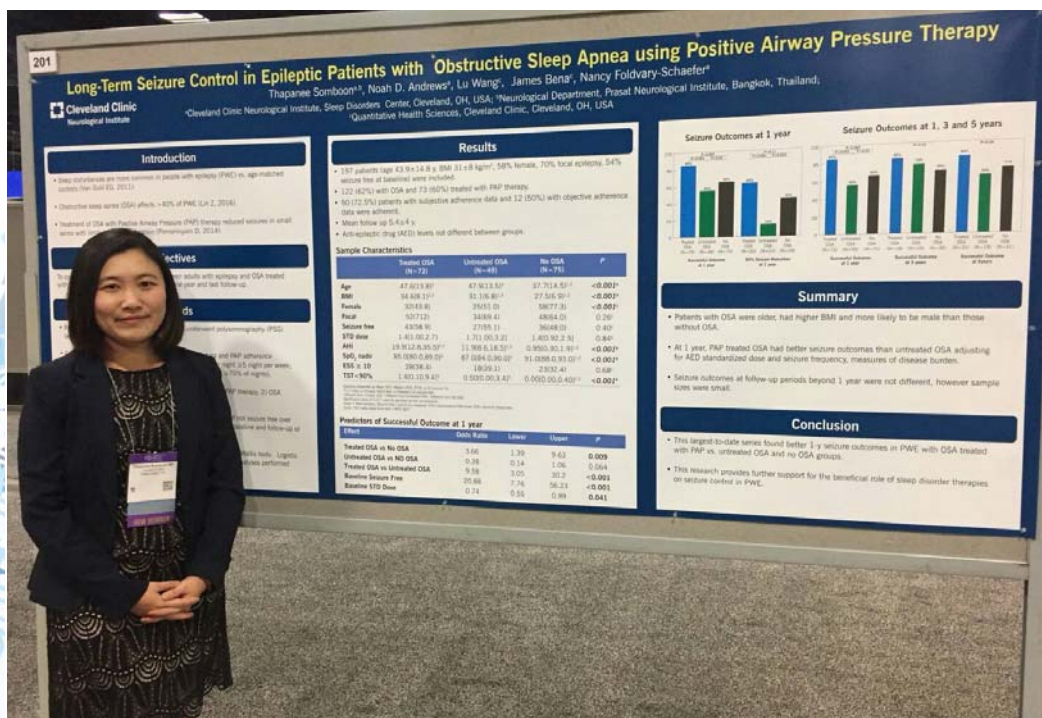


อ.พ.ญ.ศิรรัตน์ สุวรรณโชติ จากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กทม

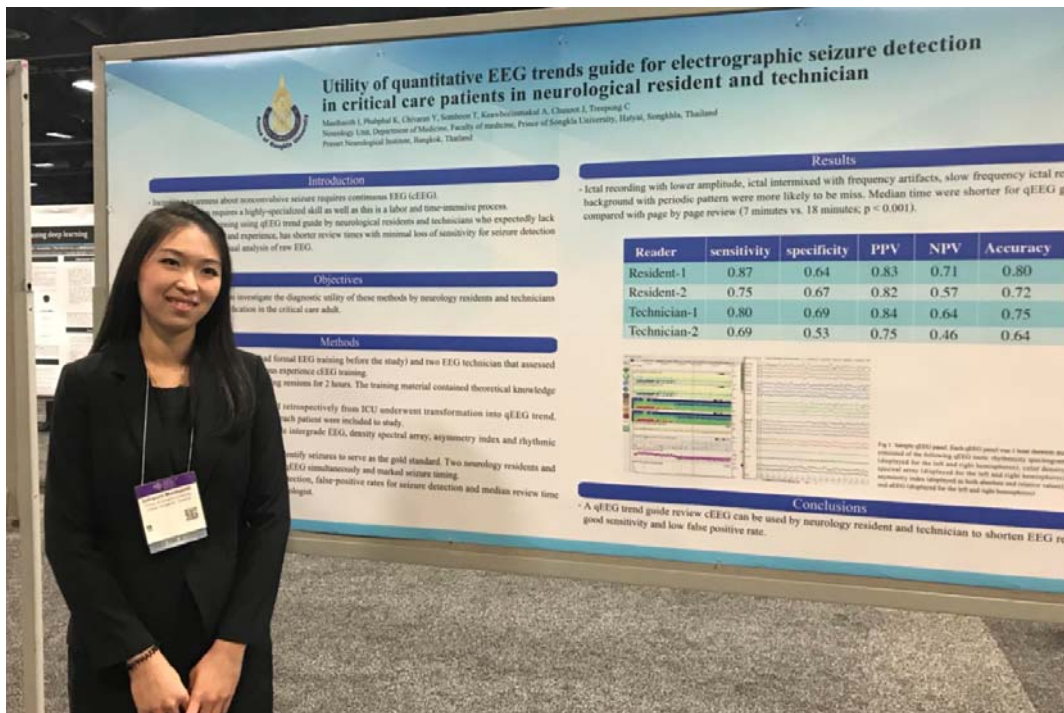




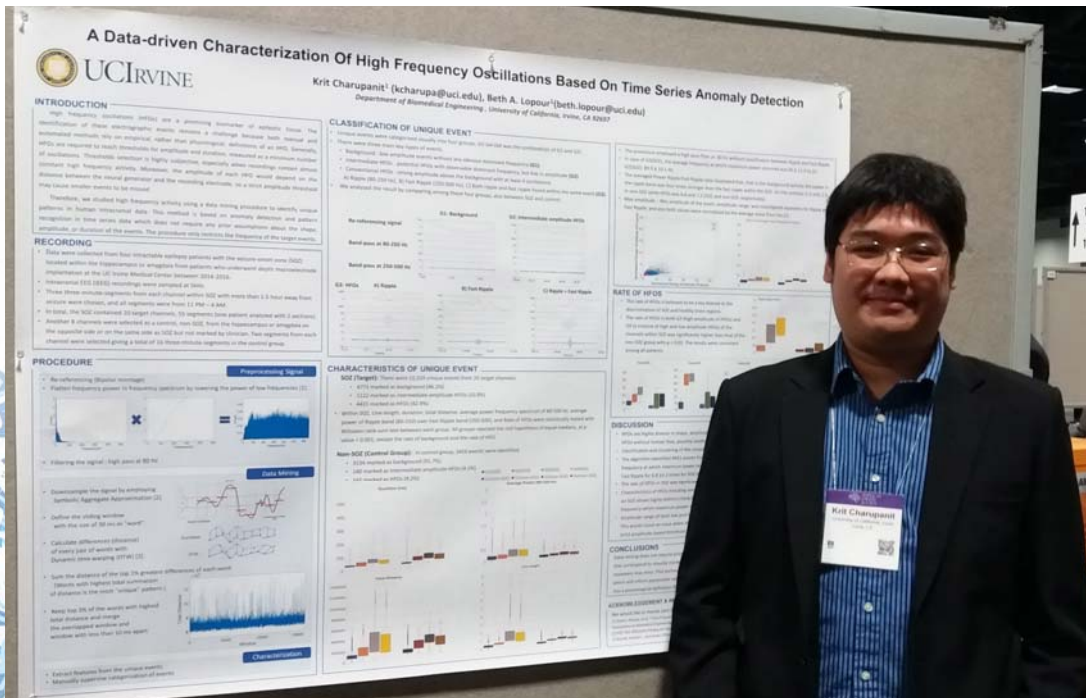
อ.น.พรพีพัฒน์ เหวมมิตร จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ม.สงขลานครินทร์ กำลังศึกษาต่อที่ George Washington University USA



อ.พ.ญ.ฐาปณี สมบูรณ์ จากสถาบันประสาท กทม กำลังศึกษาต่ออยู่ที่ Cleveland Clinic USA



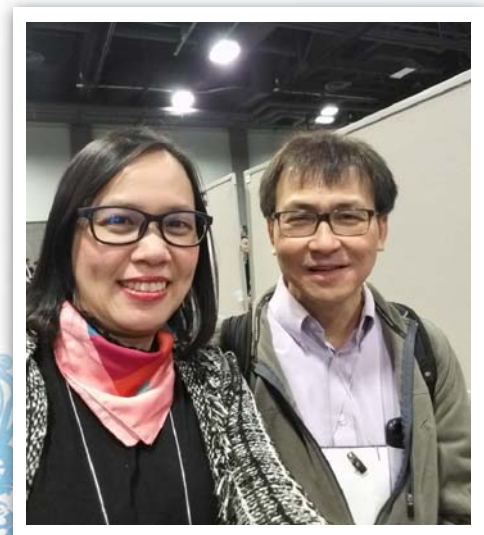
พ.ญ.อินทิพร เมธาสิทธิ์ Neurology resident จากภาควิชาอายุรศาสตร์ ม.สงขลานครินทร์

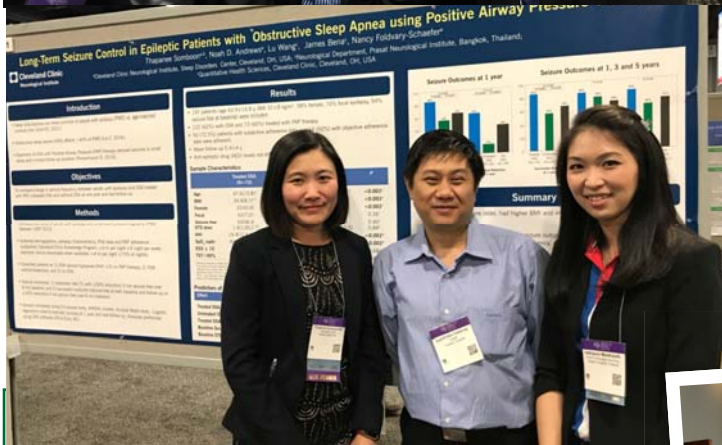



นายกฤต จารุพานิช กำลังศึกษาต่อด้าน Biomedical engineering ซึ่งอนาคตจะกลับมาร่วมงานกับทาง ม.สงขลานครินทร์



การประชุมในครั้งนี้แพทย์ไทยที่เข้าร่วมประชุมยังได้มีโอกาสพบปะกับอดีตอาจารย์แพทย์ในดวงใจของพวกเรานั้นคือน.พ.พงษ์เกียรติ กาญจนศิริวัฒนา ซึ่งขณะนี้ท่านเป็น Pediatric Epileptologist อยู่ที่ Children's Hospital of Alabama และ น.พ.ปราโมทย์ เล้าประเสริฐ ซึ่งท่านเคยเป็นอาจารย์ที่ ม.เชียงใหม่ ขณะนี้อยู่ที่ Children's Hospital Colorado พวกน้องๆหวังว่าจะได้พบท่านอาจารย์ทั้งสองในการประชุมในอนาคตต่อไป





รวมมิตร Team Thailand 






ต้องขอขอบพระคุณทีมกองบรรณาธิการของ Epilepsy Digest ทั้งที่อยู่ในภาพนี้และบางท่านที่ไม่ได้ร่วมอยู่ในภาพ พวกเราทำงานให้สมาคมโรคลมชักฯ ด้วยความมุ่งมั่นอย่างจริงจัง ปลีกเวลาส่วนตัวของแต่ละท่านมาช่วยเขียนบทความ แบ่งปันความรู้ เชื้องานและพิสูจน์อักษร (ในระดับมือสมัครเล่น) เพื่อให้ความรู้ได้รับการนำไปต่อยอดต่อไป หวังว่าปีหน้าฟ้าใหม่เราจะมีข้อมูลความรู้ดีๆ มาแบ่งปันประสบการณ์และเล่าสู่กันฟังสืบไป

# APPENDIX



1. EEG rating scale to predict brain injury and outcomes in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia โดย Natrujee Wiwattanadittakul และคณะ จาก George Washington University และ Department of Pediatrics, Chiang Mai University, Thailand




**THE GEORGE WASHINGTON UNIVERSITY**  
WASHINGTON DC

Children's National

### EEG rating scale to predict brain injury and outcomes in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia

Natrujee Wiwattanadittakul, MD<sup>1,2</sup>, An Massaro, MD<sup>3</sup>, Gilbert Vezina, MD<sup>4</sup>, Taeun Chang, MD<sup>3</sup>, Tammy N. Tsuchida, MD, PhD<sup>3</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Chiang Mai University Hospital, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand  
Department of Neonatology<sup>2</sup>, Children's National Health System, Washington DC  
Department of Neurology<sup>3</sup>, Children's National Health System, Washington DC  
Department of Radiology<sup>4</sup>, Children's National Health System, Washington DC



**มหาวิทยาลัยเชียงใหม่**  
CHIANG MAI UNIVERSITY

#### Background

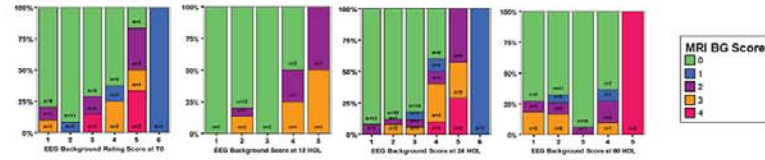
Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a significant cause of long term disabilities in newborns. Early recognition of outcome can help in family and medical decision making. Prior studies have classified EEG into good or bad prognostic patterns but the graded relationship between EEG abnormalities classified by ACNS terminology and brain injury has not been studied.

#### Objective

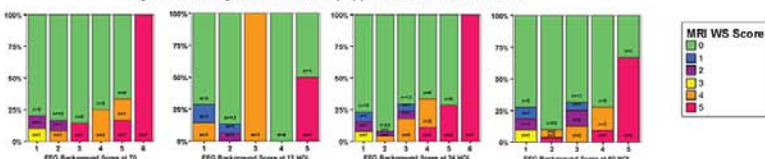
To examine if there is a graded relationship between ACNS EEG background rating terminology and MRI pattern of injury in term neonates with HIE undergoing therapeutic hypothermia.

#### Method

Between 2009-2016, 85 newborns underwent therapeutic hypothermia at our tertiary level IV neonatal ICU. EEG background was blindly scored at onset of EEG recording (T0), 12 hours of life (HOL) (T12), 24 HOL (T24), and 60 HOL (T60) by authors (NW & TNT). The EEG background was categorized into six patterns using ACNS neonatal EEG terminology: 1- Continuous with or without state change, 2- Discontinuous normal for age with or without state change, 3- Excessively discontinuous with state change, 4- Excessively discontinuous without state change, 5- Low voltage suppression or burst suppression or inactive, 6- Status epilepticus. EEG background continuity/amplitude was rated in the first hour of each time point. State changes were rated for the first three hours after each time point. Brain MRI were blindly scored using the Barkovich system (Barkovich et al, AJNR 1998) for basal ganglia (BG, 0-4 scale), watershed (WS, 0-5 scale) or combined BG/WS injury (0-4 scale). Bivariate analyses with Pearson chi square tests were used to evaluate the relationship between MRI rating and EEG score. Analyses were performed using SPSS Statistics v13 for Windows (IBM analytics, Armonk, New York, USA)



**Figure 1: EEG background and BG MRI injury pattern at T0, T12, T24 and T60**



**Figure 2: EEG background and WS MRI injury pattern at T0, T12, T24 and T60**



**Figure 3: EEG background and BG/WS MRI injury pattern at T0, T12, T24 and T60**

MRI BG Score	n	SD	CI	P value
Developmental Age	38.56 ± 5.90	38.77 ± 5.96	40.67 ± 6.55	0.006
Birth Weight	3.25 ± 0.85	3.18 ± 0.82	3.58 ± 0.81	0.8
Gender (%Female)	35	53	66.7	0.19
Race (%)				
Asian	1.7	5.6	0	0.48
African American	6.6	47	68.7	
Caucasian	42.8	32.3	32.3	
Other	0	1.6	0	
Smoking (%Vaginal)	3.2	0	0	0.27
Smoking (%Vaginal)	39.7	39.5	33.5	1.000
Apgar 1 min (median [range])	4 (0-9)	3 (1-9)	2 (0-9)	0.085
Apgar 10 min (median [range])	8 (0-10)	7 (1-10)	7 (0-10)	0.054
Initial pH	7.37 ± 0.16	7.47 ± 0.19	7.66 ± 0.21	0.026
Initial Base Deficit	18.16 ± 6.64	20.2 ± 6.58	28.5 ± 6.71	0.772
Retained (%)	34	29	0	0.547

MRI BG/WS Score	n	SD	CI	P value
Developmental Age	38.82 ± 5.88	38.87 ± 5.98	40.3 ± 6.58	0.128
Birth Weight	3.30 ± 0.86	3.18 ± 0.82	3.4 ± 0.80	0.8
Gender (%Female)	40	59	25	0.48
Race (%)				
Asian	2.3	4.3	0	0.408
African American	11.2	62.3	20	
Caucasian	42	2	42	
Other	0	0	0	
Smoking (%Vaginal)	7	6.2	0	0.83
Smoking (%Vaginal)	36.2	25	36	0.40
Apgar 1 min (median [range])	4 (0-9)	2 (0-9)	2 (0-9)	0.088
Apgar 10 min (median [range])	6 (0-10)	6 (0-10)	6 (0-10)	0.214
Initial pH	7.37 ± 0.16	7.39 ± 0.19	7.69 ± 0.14	0.026
Initial Base Deficit	19.8 ± 6.1	20.28 ± 6.50	29.8 ± 6.71	0.573
Retained (%)	34	37.5	36	0.889

#### MRI scoring system; basal ganglia (BG)

0 = Normal or isolated focal cortical infarct  
1 = Abnormal signal in thalamus  
2 = Abnormal signal in thalamus and lentiform nucleus  
3 = Abnormal signal in thalamus, lentiform nucleus, and periorlandic cortex  
4 = More extensive involvement

#### MRI scoring system; watershed (WS)

0 = Normal  
1 = Single focal infarction  
2 = Abnormal signal in anterior or posterior watershed white matter  
3 = Abnormal signal in anterior or posterior watershed cortex and white matter  
4 = Abnormal signal in both anterior and posterior watershed zones  
5 = More extensive cortical involvement

#### MRI scoring system; basal ganglia/watershed (BG/WS)

0 = Normal  
1 = Abnormal signal in basal ganglia or thalamus  
2 = Abnormal signal in cortex  
3 = Abnormal signal in cortex and basal nuclei (basal ganglia or thalami)  
4 = Abnormal signal in entire cortex and basal nuclei

#### Result

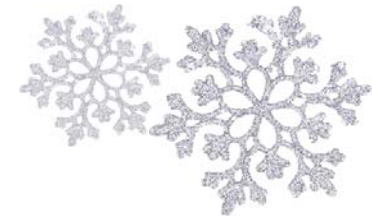
Of 85 neonates, 11 died prior to obtaining brain MRI. Average gestational age was 38.6 (range 34-43) weeks, 43(50%) were male, and mean birth weight was 3.24±0.64 kg. 48 (65%) were born by Cesarean section with mean initial pH of 6.95 ± 0.19, base deficit 18.67 ± 4.91. Median Apgar score at 5 and 10 minutes of life was 4 (range 0-9) and 5 (range 0-9), respectively. EEG recording began at a median 11.6 hours of life (HOL; range 4-21). There were 44 recordings at T0, 30 at T12, and 73 recordings at T24 and T60. EEG background at T0 and T24 predicted MRI injury pattern based on the BG (p=0.039 and p= 0.001, respectively) and the combined BG/WS Barkovich scores (p=0.006 and p<0.001, respectively). At T60, EEG background only predicted BG injury (p=0.004).

#### Conclusions

ACNS categorization of EEG background at 24 HOL showed correlation with degree of MRI injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. Further study is needed to determine if this scale predicts neurodevelopmental outcome in this population.

#### References

1. Nelson DM, Swolen GB, Ross CA, Connolly S, Early EEG findings in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. Pediatrics. 2009;124:619-627.
2. Barkovich AJ, Snijders DC, Spiegel DA, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome by neonatal magnetic resonance imaging of MRI scoring system. AJNR. 1998;17:1433-1438.
3. Tsuchida Tammy N, Houtfall Douglas, Vezina Gilbert, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized EEG Terminology and Classification for the Description of Continuous EEG Monitoring in Neonates: Report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. Journal of Clinical Neurophysiology. 2012; 23(2):160-173.



## 2. Age-related Clinical Onset with Volume of Brain Imaging in Focal Cortical Dysplasia and Hemimegalencephaly of Intractable Childhood Epilepsy โดย Sirorat Suwannachote และคณะ จาก George Washington University และ Department of Pediatric of Queen Sirikit National Institute of Child Health, Thailand

### Age-related Clinical Onset with Volume of Brain Imaging in Focal Cortical Dysplasia and Hemimegalencephaly of Intractable Childhood Epilepsy

Sirorat Suwannachote, MD<sup>1,2</sup>, Natrujee Wiwattanadittakul, MD<sup>2,3</sup>, Xiaozhen You, PhD<sup>2</sup>, Tammy N Tsuchida, MD, PhD<sup>2</sup>, Dewi-Depositario Cabacar, MD<sup>2</sup>, Tesfaye Zelleke, MD<sup>2</sup>, John Schreiber, MD<sup>2</sup>, Joan A Conry, MD<sup>2</sup>, Amy Kao, MD<sup>2</sup>, Thuy-Anh Vu, MD<sup>2</sup>, Luca Bartolini, MD<sup>2</sup>, Chima Oluigbo, MD<sup>2</sup>, Katie Havens<sup>2</sup>, Emanuel Boutzoukas<sup>2</sup>, Matthew Whitehead, MD<sup>2</sup>, William Davis Gaillard, MD<sup>2</sup>

Division of Child Neurology, Children's National Medical Center, George Washington University, Washington DC, USA<sup>1</sup>, Department of Pediatric, Queen Sirikit National Institute of Child Health<sup>2</sup> and Rangsit University, Bangkok, Thailand<sup>3</sup>

#### RATIONALE

- Focal cortical dysplasia (FCD) and hemimegalencephaly (HMEG) are malformations of cortical development (MCD) and are important causes of intractable childhood epilepsy.
- We aimed to determine the association of clinical features, lesion volumes, and location to seizure onset age among FCD and HMEG children who underwent epilepsy surgery.

#### METHODS

- Retrospective study of patients with cortical malformation (CM) including FCD and HMEG through the pediatric epilepsy surgery program database at Children's National Medical Center between January 1, 2009 – December 31, 2016.
- We reviewed charts for clinical data, therapeutic interventions, MRI, for both FCD and HMEG groups. All patients underwent resective surgery and were confirmed by histopathology. MCD volumes determined by an ROI approach from 1.5T and 3T MRI T2 and SPGR images; in addition to estimated volume of the lesion, lesion location identified from the ROI center of mass was co-registered in common space.
- The data were analyzed by descriptive statistics, Mann-Whitney U-test, and Fisher's exact test, as appropriate.

#### RESULTS

- Sixty-two patients were identified: 55 with FCD (29 males) and 7 with HMEG (6 males). Median age of seizure onset was 18.96 months (range 0.02 months to 16.0 years) in the FCD group and median age of seizure onset was 0.24 months (range 0.04 to 4.92 months) in HMEG group ( $p = 0.0005$ ).
- Median age of surgery was 7.84 years in FCD group (range 2.89 months to 24.45 years) versus 5.92 months in HMEG group (range 4.0 to 56.0 months).
- CM in FCD was located frontal 21 (38.18%), temporal 15 (27.27%), parietal 10 (18.18%), and occipital 3 (5.45%) or was multilobar 6 (10.91%) while HMEG involves approximately 60-80% of the hemisphere assessed.
- In the FCD group, 45.5% occurred in the left hemisphere whereas 85.7% in HMEG occurred in the left side.

Characteristics	FCD		HMEG		p-value
Sex (n)	55 (29 males; 52.72%)		7 (6 males; 85.71%)		0.0005
Age of seizures onset; median	18.96m (0.02m - 16y)		0.24 m (0.04m - 4.92m)		0.0005
Age of seizure distribution	n = 55	%	n = 7	%	
< 1 y	24	43.63	7	100	0.0065
1 - < 3 y	11	20.4	0	0	0.192
3 - < 5 y	9	16.7	0	0	0.247
≥ 5 y	10	18.5	0	0	0.218
Age of surgery; Median (age)	7.84 y (2.89m - 24.45y)		5.92 m (4.0m - 4.67y)		<0.0001
Side of lesion (left)	25	45.45%	6	85.7%	0.045
Volume of actual FCD lesion (cm <sup>3</sup> )					
Median	11.25		395.16		<0.0001
Range	0.87-342.49		227.66-722.29		
Large size (≥50 cm <sup>3</sup> )	8	14.54%	7	100%	<0.0001

Table 1. Comparison of characteristics between FCD and HMEG. Statistical significance,  $p < 0.05$

Figure 1: There was negative correlation (-0.30) between age of seizure onset and size of lesion ( $p=0.018$ ). The red circle demonstrated HMEG group.

Figure 2: Size of FCD among each age group

#### CONCLUSIONS

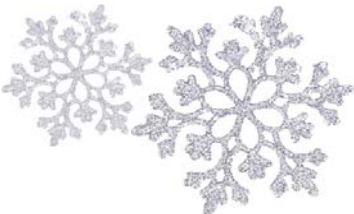
- HMEG is more predominant in males and in the left hemisphere. HMEG is associated with earlier onset of seizures and younger age of surgery.
- FCD seizure onset before one year old is more likely to arise from a frontal location, while seizure onset after age 5, occurs more often in the temporal regions—observations that may reflect brain maturation or regional differences in clinical symptoms with seizures.

#### REFERENCES

- Blumecke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1):158-74.
- Ahmed B, Brodley CE, Blackmon KE, Kuzniecky R, Barash G, Carlson C, et al. Cortical feature analysis and machine learning improves detection of "MRI-negative" focal cortical dysplasia. *Epilepsy & behavior*; E&B. 2015;48:21-8.
- Woo CL, Chuang SH, Becker LE, Jay V, Otsubo H, Rutka JT, et al. Radiologic-pathologic correlation in focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly in 18 children. *Pediatric neurology*. 2001;25(4):295-303.
- Besson P, Andermann F, Dubeau F, Bernasconi A. Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain: a journal of neurology*. 2008;131(Pt 12):3246-55.

#### CONTACT

Email: [sirorat.s199@gmail.com](mailto:sirorat.s199@gmail.com)



3. Hyperperfusion in arterial spin labeling magnetic resonance imaging and seizure foci in neonates with seizures โดย Rapeepat Thewamit และคณะ จาก George Washington University และ Department of Pediatrics, Prince of Songkla University, Thailand



## HYPERPERFUSION IN ARTERIAL SPIN LABELING MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND SEIZURE FOCI IN NEONATES WITH SEIZURES

R Thewamit<sup>1,3</sup>, T Chang<sup>1</sup>, MT Whitehead<sup>2</sup>, WD Gaillard<sup>1</sup>, TN Tsuchida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Children's National Medical Center, Washington, D.C.,

<sup>2</sup>Department of Radiology, Children's National Medical Center, Washington, D.C.,

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Thailand



**Rationale**  
Arterial spin labeling (ASL) magnetic resonance imaging (MRI) can demonstrate differences in regional cerebral blood flow (CBF). Similar to ictal SPECT, MRI ASL has identified seizure foci in case series of adults and children with epilepsy. It is unknown whether regional increases in CBF on MRI ASL correlate with seizure location in newborns.

**Method**  
All newborns presenting with EEG-confirmed seizures between January 2013 and March 2017 to our tertiary care Level IV neonatal ICU were examined. Continuous EEG (cEEG) and brain MRI using a 3T magnet to acquire ASL images by pseudocontinuous ASL (pcASL) with segmented 3D fast spin-echo (FSE) readout was performed as part of routine clinical evaluation of newborns with seizures by our Neonatal Neurocritical Care Service.

Concordance between seizure onset location on EEG and regional cerebral blood flow (CBF) on ASL MRI was defined if they occurred in the same lobe irrespective of additional regions of increased CBF outside the seizure onset zone and not on regional spread. Inconclusive concordance was defined as a diffuse increase in CBF in the absence of multifocal seizures or bilateral increased CBF in homologous brain regions when seizure onset was not in those regions.

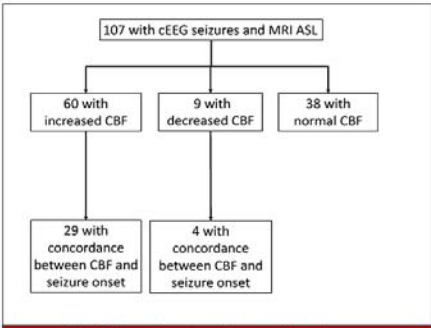


Fig. 1 Flow chart newborns with seizures

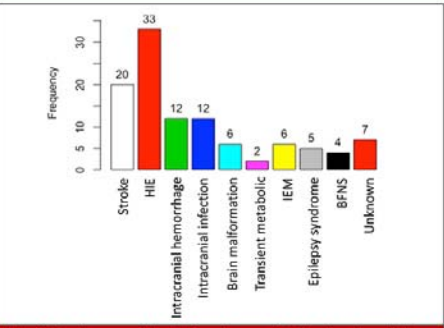


Fig. 2 Newborns with cEEG seizures distribution by etiology

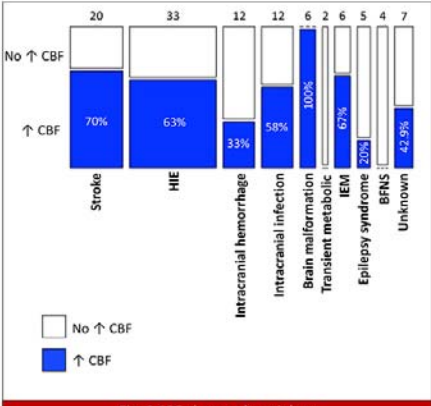


Fig. 3 CBF changes by etiology

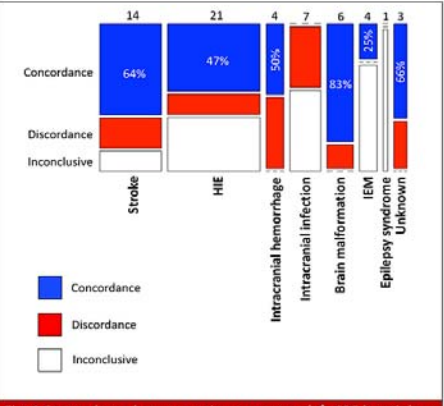


Fig. 4 Concordance between seizure onset and ↑ CBF by etiology

**Conclusions**  
ASL MRI often demonstrate increased cerebral blood flow in newborns with seizures.

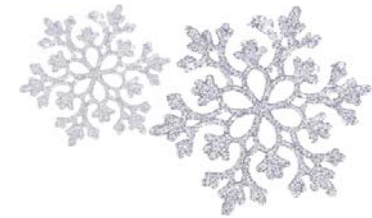
There can be concordance between the regional increased CBF in ASL MRI and the EEG location of seizure onset in newborns

**Further direction**  
Further study is needed to evaluate confounding factors that can cause increased cerebral blood flow such as underlying pathology, time interval between last seizure and MRI ASL, and seizure burden.

**References**

- Green C and Buchhalter JR. Clin Nuclear Med. 1992; 18(9): 768-770.
- Bye AME, Parle J and Haindl W. Clin Exp Neurol. 1993;30:117-26.
- Alfonso I et al. Clin Nuclear Med. 1997; 22(5) 323-324.
- Nguyen D et al. J Neuroradiol. 37 (2010) pp. 250-251
- Pendse N et al. J Neuroradiol. 37 (2010) pp. 60-63
- Altrichter S, et al. J Neuroradiol. 2009;36:303-5





## 4. Long-Term Seizure Control in Epileptic Patients with Obstructive Sleep Apnea using Positive Airway Pressure Therapy โดย Thapanee Somboon และคณะ จาก Cleveland Clinic Neurological Institute และ Neurological Department, Prasat Neurological Institute, Thailand

### Long-Term Seizure Control in Epileptic Patients with Obstructive Sleep Apnea using Positive Airway Pressure Therapy



Thapanee Somboon<sup>a,b</sup>, Noah D. Andrews<sup>a</sup>, Lu Wang<sup>c</sup>, James Bena<sup>c</sup>, Nancy Foldvary-Schaefer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cleveland Clinic Neurological Institute, Sleep Disorders Center, Cleveland, OH, USA; <sup>b</sup>Neurological Department, Prasat Neurological Institute, Bangkok, Thailand;

<sup>c</sup>Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

#### Introduction

- Sleep disturbances are more common in people with epilepsy (PWE) vs. age-matched controls (Van Gold EG, 2011).
- Obstructive sleep apnea (OSA) affects >40% of PWE (Lin Z, 2016).
- Treatment of OSA with Positive Airway Pressure (PAP) therapy reduced seizures in small series with limited follow-up duration (Pornsriyom D, 2014).

#### Objectives

To compare change in seizure frequency between adults with epilepsy and OSA treated with PAP, untreated OSA and without OSA at one year and last follow-up.

#### Methods

- Retrospective study of adults with epilepsy who underwent polysomnography (PSG) between 1997-2015.
- Collected demographics, epilepsy characteristics, PSG data and PAP adherence (subjective- Cleveland Clinic Knowledge Program;  $\geq 4$  hr per night  $\geq 5$  night per week; objective- device downloads when available;  $\geq 4$  hr per night  $\geq 70\%$  of nights).
- Classified patients as 1) OSA (apnea-hypopnea [AHI]  $\geq 5$ ) on PAP therapy, 2) OSA without treatment, and 3) no OSA.
- Seizure outcomes: 1) responder rate (% with  $\geq 50\%$  reduction) if not seizure free over 6-mo baseline, and 2) successful outcome (seizure free at both baseline and follow-up or  $\geq 50\%$  reduction if not seizure free over 6-mo baseline).
- Groups compared using Chi-square tests, ANOVA models, Kruskal Wallis tests. Logistic regression used to evaluate success at 1 year and last follow-up. Analyses performed using SAS software (V9.4; Cary, NC).

#### Results

- 197 patients (age  $43.9 \pm 14.8$  y, BMI  $31 \pm 8$  kg/m<sup>2</sup>, 58% female, 70% focal epilepsy, 54% seizure free at baseline) were included.
- 122 (62%) with OSA and 73 (60%) treated with PAP therapy.
- 50 (72.5%) patients with subjective adherence data and 12 (50%) with objective adherence data were adherent.
- Mean follow up  $5.4 \pm 4$  y.
- Anti-epileptic drug (AED) levels not different between groups.

#### Sample Characteristics

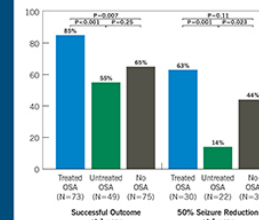
	Treated OSA (N=73)	Untreated OSA (N=49)	No OSA (N=75)	P
Age	47.6(13.8) <sup>3</sup>	47.9(13.5) <sup>3</sup>	37.7(14.5) <sup>1,2</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
BMI	34.6(8.1) <sup>3,3</sup>	31.1(6.8) <sup>1,3</sup>	27.5(6.9) <sup>1,2</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
Female	32(43.8)	25(51.0)	58(77.3)	<0.001 <sup>c</sup>
Focal	52(71.2)	34(69.4)	48(64.0)	0.26 <sup>c</sup>
Seizure free	43(58.9)	27(55.1)	36(48.0)	0.40 <sup>c</sup>
STD dose	1.4[1.00,2.7]	1.7[1.00,3.2]	1.4[0.92,2.5]	0.84 <sup>b</sup>
AHI	19.9[12.8,35.5] <sup>2,3</sup>	11.9[8.6,18.5] <sup>1,3</sup>	0.95[0.30,1.9] <sup>1,2</sup>	<0.001 <sup>b</sup>
SpO <sub>2</sub> nadir	85.0[80.0,89.0] <sup>3</sup>	87.0[84.0,90.0] <sup>3</sup>	91.0[88.0,93.0] <sup>1,2</sup>	<0.001 <sup>b</sup>
ESS $\geq 10$	28(38.4)	18(39.1)	23(32.4)	0.68 <sup>c</sup>
TST < 90%	1.4[0.10,9.4] <sup>3</sup>	0.50[0.00,3.4] <sup>3</sup>	0.00[0.00,0.40] <sup>1,2</sup>	<0.001 <sup>b</sup>

Statistics presented as Mean (SD), Median [IQR], or N (column %).  
<sup>a</sup>P=χ<sup>2</sup> test, <sup>b</sup>Kruskal Wallis test, <sup>c</sup>Fisher's chi-square test.  
<sup>1</sup>Different from Treated OSA, <sup>2</sup>Different from Untreated OSA, <sup>3</sup>Different from No OSA.  
 Significance level of 0.05 used for pairwise ad-hoc comparisons.  
 Focal = focal epilepsy; Seizure free = over 6 mo. baseline; STD=standardized AED dose; ESS=Eppworth Sleepiness Scale; TST=total sleep time with <90% SpO<sub>2</sub>.

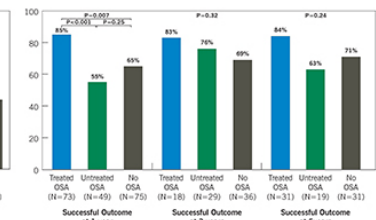
#### Predictors of Successful Outcome at 1 year

Effect	Odds Ratio	Lower	Upper	P
Treated OSA vs No OSA	3.66	1.39	9.63	0.009
Untreated OSA vs NO OSA	0.38	0.14	1.06	0.064
Treated OSA vs Untreated OSA	9.58	3.05	30.2	<0.001
Baseline Seizure Free	20.88	7.76	56.23	<0.001
Baseline STD Dose	0.74	0.55	0.99	0.041

#### Seizure Outcomes at 1 year



#### Seizure Outcomes at 1, 3 and 5 years

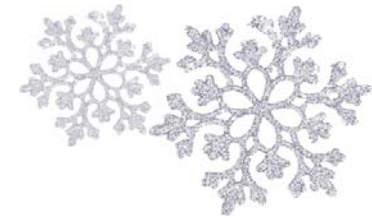


#### Summary

- Patients with OSA were older, had higher BMI and more likely to be male than those without OSA.
- At 1 year, PAP treated OSA had better seizure outcomes than untreated OSA adjusting for AED standardized dose and seizure frequency, measures of disease burden.
- Seizure outcomes at follow-up periods beyond 1 year were not different, however sample sizes were small.

#### Conclusion

- This largest-to-date series found better 1-y seizure outcomes in PWE with OSA treated with PAP vs. untreated OSA and no OSA groups.
- This research provides further support for the beneficial role of sleep disorder therapies on seizure control in PWE.



5. Utility of quantitative EEG trends guide for electrographic seizure detection in critical care patients in neurological resident and technician โดย Inthiporn Maethasith และคณะจาก Department of Internal Medicine, Prince of Songkla University และ Prasat Neurological Institute, Thailand



## Utility of quantitative EEG trends guide for electrographic seizure detection in critical care patients in neurological resident and technician

Maethasith I, Phabphal K, Chivaran Y, Somboon T, Keawborisutsakul A, Chusoot J, Treepong C  
Neurology Unit, Department of Medicine, Faculty of medicine, Prince of Songkla University, Hatyai, Songkhla, Thailand  
Prasart Neurological Institute, Bangkok, Thailand

### Introduction

- Increasing awareness about nonconvulsive seizure requires continuous EEG (cEEG).
- EEG interpretation requires a highly-specialized skill as well as this is a labor and time-intensive process.
- Continuous EEG screening using qEEG trend guide by neurological residents and technicians who expectedly lack extensive EEG training and experience, has shorter review times with minimal loss of sensitivity for seizure detection when compared with visual analysis of raw EEG.

### Objectives

- In this study, we aimed to investigate the diagnostic utility of these methods by neurology residents and technicians for electrographic identification in the critical care adult.

### Methods

- Two neurology residents (who had formal EEG training before the study) and two EEG technician that assessed the qEEG. None of them had previous experience cEEG training.
- All participants were in group training sessions for 2 hours. The training material contained theoretical knowledge and samples of EEG trends.
- Thirty-four patients were collected retrospectively from ICU underwent transformation into qEEG trend. Four qEEG panels (6 hours each) for each patient were included to study.
- EEG trends consisted of the amplitude intergrade EEG, density spectral array, asymmetry index and rhythmic spectrogram.
- Epileptologist reviewed raw EEGs to identify seizures to serve as the gold standard. Two neurology residents and two technicians reviewed raw EEG and qEEG simultaneously and marked seizure timing.
- We evaluated sensitivity for seizure detection, false-positive rates for seizure detection and median review time compared conventional review by epileptologist.

### Results

- Ictal recording with lower amplitude, ictal intermixed with frequency artifacts, slow frequency ictal recording and background with periodic pattern were more likely to be miss. Median time were shorter for qEEG guide review compared with page by page review (7 minutes vs. 18 minutes;  $p < 0.001$ ).

Reader	sensitivity	specificity	PPV	NPV	Accuracy
Resident-1	0.87	0.64	0.83	0.71	0.80
Resident-2	0.75	0.67	0.82	0.57	0.72
Technician-1	0.80	0.69	0.84	0.64	0.75
Technician-2	0.69	0.53	0.75	0.46	0.64

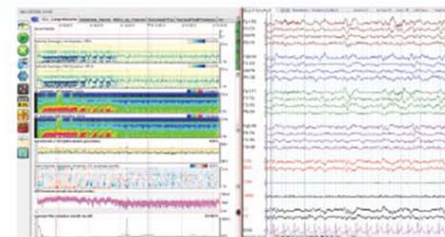
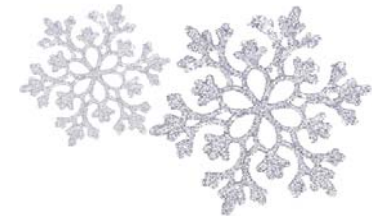


Fig 1 Sample qEEG panel. Each qEEG panel was 1 hour duration and consisted of the following qEEG tools: rhythmicity spectrogram (displayed for the left and right hemispheres), color density spectral array (displayed for the left and right hemispheres) asymmetry index (displayed as both absolute and relative values), and aEEG (displayed for the left and right hemispheres)

### Conclusions

- A qEEG trend guide review cEEG can be used by neurology resident and technician to shorten EEG review time, good sensitivity and low false positive rate.



## 6. A Data-driven Characterization of High Frequency Oscillations Based on Time Series Anomaly Detection โดย Krit Charupanit และคณะ จาก Department of Biomedical Engineering, University of California

### A Data-driven Characterization Of High Frequency Oscillations Based On Time Series Anomaly Detection



Krit Charupanit<sup>1</sup> (kcharupa@uci.edu), Beth A. Lopour<sup>1</sup>(beth.lopour@uci.edu)  
Department of Biomedical Engineering, University of California, Irvine, CA 92697

#### INTRODUCTION

High frequency oscillations (HFOs) are a promising biomarker of epileptic tissue. The identification of these electrographic events remains a challenge because both manual and automated methods rely on empirical, rather than physiological, definitions of an HFO. Generally, HFOs are required to reach thresholds for amplitude and duration, measured as a minimum number of oscillations. Thresholds selection is highly subjective, especially when recordings contain almost constant high frequency activity. Moreover, the amplitude of each HFO would depend on the distance between the neural generator and the recording electrode, so a strict amplitude threshold may cause smaller events to be missed.

Therefore, we studied high frequency activity using a data mining procedure to identify unique patterns in human intracranial data. This method is based on anomaly detection and pattern recognition in time series data which does not require any prior assumptions about the shape, amplitude, or duration of the events. The procedure only restricts the frequency of the target events.

#### RECORDING

- Data were collected from four intractable epilepsy patients with the seizure-onset-zone (SOZ) located within the hippocampus or amygdala from patients who underwent depth macroelectrode implantation at the UC Irvine Medical Center between 2014-2016.
- Intracranial EEG (IEEG) recordings were sampled at 5kHz.
- Three three-minute-segments from each channel within SOZ with more than 1.5 hour away from seizure were chosen, and all segments were from 11 PM – 4 AM.
- In total, the SOZ contained 20 target channels, 55 segments (one patient analyzed with 2 sections).
- Another 8 channels were selected as a control, non-SOZ, from the hippocampus or amygdala on the opposite side or on the same side as SOZ but not marked by clinician. Two segments from each channel were selected giving a total of 16 three-minute-segments in the control group.

#### PROCEDURE

**Preprocessing Signal**

- Re-referencing (Bipolar montage)
- Flatten frequency power in frequency spectrum by lowering the power of low frequencies [1].

Filtering the signal - high pass at 80 Hz

**Data Mining**

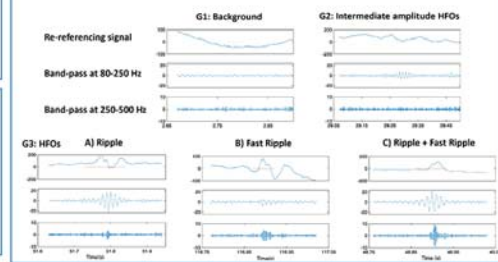
- Downsample the signal by employing Symbolic Aggregate Approximation [2].
- Define the sliding window with the size of 30 ms as "word".
- Calculate differences (distance) of every pair of words with Dynamic time warping (DTW) [3].
- Sum the distance of the top 1% greatest differences of each word. (Words with highest total summation of distance is the most "unique" pattern.)
- Keep top 3% of the words with highest total distance and merge the overlapped window and window with less than 10 ms apart.

**Characterization**

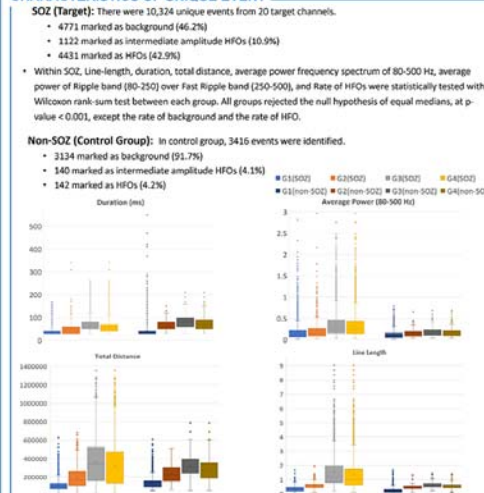
- Extract features from the unique events
- Manually supervise categorization of events

#### CLASSIFICATION OF UNIQUE EVENT

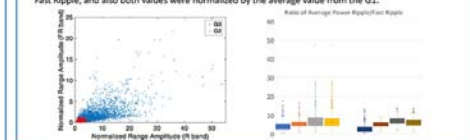
- Unique events were categorized visually into four groups, G1-G4 (G4 was the combination of G2 and G3).
- There were three main key types of events.
  - Background: low amplitude events without any obvious dominant frequency (G1).
  - Intermediate HFOs: potential HFOs with observable dominant frequency, but low in amplitude (G2).
  - Conventional HFOs: strong amplitude above the background with at least 4 oscillations.
    - A) Ripple (80-250 Hz), B) Fast Ripple (250-500 Hz), C) Both ripple and fast ripple found within the same event (G3).
- We analyzed the result by comparing among these four groups, also between SOZ and control.



#### CHARACTERISTICS OF UNIQUE EVENT

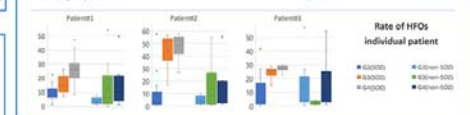


- The procedure employed a high pass filter at 80 Hz without classification between Ripple and Fast Ripple.
- In case of G3(SOZ), the average frequency at which maximum power occurred was  $90 \pm 12.3$  Hz (in G2(SOZ):  $89.9 \pm 10.1$  Hz).
- The averaged Power Ripple/Fast Ripple ratio illustrated that, that in the background activity, the power in the ripple band was four times stronger than the fast ripple within the SOZ. On the contrary, it is only 2.5 in non-SOZ while HFOs was 6.8 and 7.2 (SOZ and non-SOZ respectively).
- Max amplitude – Min amplitude of the event, amplitude range, was investigated separately for Ripple and Fast Ripple, and also both values were normalized by the average value from the G1.



#### RATE OF HFOS

- The rate of HFOs is believed to be a key feature in the discrimination of SOZ and healthy brain regions.
- The rate of HFOs in both G3 (high amplitude of HFOs) and G4 (a mixture of high and low amplitude HFOs) of the channels within SOZ was significantly higher than that of the non-SOZ group with  $p < 0.01$ . The results were consistent among all patients.



#### DISCUSSION

- HFOs are highly diverse in shape, amplitude, and duration. Therefore, it is crucial to identify and study HFOs without human bias, possibly leading to better understanding of HFOs.
- Classification and clustering of the unique events are in progress.
- The algorithm identified 4431 events from SOZ. The duration was  $65.7 \pm 29.8$  ms while the average frequency at which maximum power occurred was  $90 \pm 12.3$  Hz. The power of Ripple was higher than Fast Ripple for 6.8  $\pm$  3.3 times for SOZ HFOs.
- The rate of HFOs in SOZ was significantly higher than non-SOZ (26.8 and 3.5 per minute, respectively).
- Characteristics of HFOs including amplitude (line-length), power in frequency spectrum, and rate of HFOs on SOZ shows highly distinct characteristics compared with those in non-SOZ. On the contrary, the frequency which maximum power occurred did not show significant difference.
- Amplitude range of both low and high amplitude HFOs were continuous in both Ripple and Fast Ripple. This would cause an issue when HFOs were automatically identified in traditional HFOs detectors with a strict amplitude-based threshold.

#### CONCLUSIONS

Data mining does not require prior assumptions about event amplitude or duration, yet it can identify HFOs that correspond to visually marked events. Moreover, it can find unique low amplitude events that human reviewers may miss. This technique can be used to obtain unbiased, data-driven characteristics of HFOs, which will inform parameter selection and design of automated detection algorithms and provide insight into a physiological definition for these events.

#### ACKNOWLEDGEMENT & REFERENCES

- We would like to thank Jack J. Lin for IEEG recording. This work was supported by Royal Thai Scholarship.
- Reeb, Rintoul, et al. "Time-frequency strategies for increasing high-frequency oscillation detectability in intracranial EEG." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 63.12 (2016): 2646-2654.
  - HOT SAA: Efficiently Finding the Most Unusual Time Series Subsequence Eamon
  - Bernst, Donald J., and James Clifford. "Using dynamic time warping to find patterns in time series." *KDD workshop*. Vol. 10. No. 16. 1996.

# Information

สำหรับปฏิทินของผู้เป็นแฟนพันธุ์แท้สำหรับโรคลมชัก ในช่วงครึ่งปีแรกที่สำคัญมีดังนี้

- **International epilepsy day** จะตรงกับวันจันทร์สัปดาห์ที่ 2 ของเดือนกุมภาพันธ์ เริ่มมาตั้งแต่ปี ค.ศ.2015 ในวันนี้ทุกประเทศทั่วโลกกว่า 120 ประเทศ จะร่วมรณรงค์ให้เห็นถึงความสำคัญของโรคลมชักไม่ว่าจะเป็นในเรื่องทางด้านวิชาการ ทางสังคม หรือเพื่อให้ผู้ป่วยโรคลมชักมีความกล้าในการที่เปิดเผยในเรื่องนี้



- **Purple day** ตรงกับวันที่ 26 มีนาคม ซึ่ง Purple day เป็นที่รู้จักมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 และมีจุดกำเนิดมาจากเด็กหญิงชาวแคนาดาชื่อ Cassidy Megan ที่ป่วยด้วยโรคลมชักและมีความกล้าในการรณรงค์ให้เพื่อน ครู และบุคคลอื่นๆ รู้จักโรคลมชักนี้และให้ทราบว่าโรคนี้นสมควรได้รับการยอมรับจากสังคมและไม่ควรถูกโดดเดี่ยวจากคนรอบกาย

**PURPLE DAY**  
**FOR EPILEPSY** **March 26**

สำหรับในประเทศไทย ขอให้เราอดใจรอดูกิจกรรมของแต่ละโรงพยาบาลและภาพประมวลเหตุการณ์ต่างๆ ที่จะเกิดขึ้นเพื่อการรณรงค์นี้ ทางกองบรรณาธิการ Epilepsy Digest จะได้รวบรวมภาพกิจกรรมต่างๆ ที่น่าสนใจให้ได้ติดตามกันใน Epilepsy Digest issue 1 ของปี ค.ศ. 2018